

# Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori della mammella

## Elenco gruppo di lavoro per aggiornamento PDTA mammella 2021

Coordinatore Dr.ssa Laura Biganzoli

Gruppo Di Lavoro	Nominativo	Qualifica Professionale	Ente O Breast Unit Di Riferimento
<b>Screening E Diagnosi</b>			
Redattore	Beniamino Brancato	Radiologo	ISPRO
Redattore	Giovanni Angiolucci	Radiologo	Arezzo
Redattore	Paola Mantellini	Oncologa	ISPRO
Revisore	Alessandra Buonavia	Radiologo	Grosseto
Revisore	Jacopo Nori	Radiologo	AOUC
Revisore	Federica Fantozzi	Radiologo	AOUS
Revisore	Maria Antonietta Mazzei	Radiologo	AOUS
Revisore	Maria Cristina Cossu	Radiologo	AOUP
Revisore	Anna Valchera	Radiologo	Versilia
Revisore	Andrea Marrucci	Radiologo	Empoli
Revisore	Chiara Iacconi	Radiologo	Massa
Revisore	Anna Cruciani	Radiologo	Prato
Revisore	Carolina Marini	Radiologo Senologo	AOUP
Revisore	Alessandro Cosimi	Anatomo Patologo	Livorno
Revisore	Claudio Guerra	Radiologo	Pistoia
Revisore	Sara Frati	Radiologa Senologa	Pistoia
Revisore	Leonardo Gelli	Radiologo	Firenze ATC
<b>Anatomia Patologica</b>			
Redattore	Simonetta Bianchi	Patologo	AOUC
Revisore	Alessandro Ginori	Patologo	Versilia / Massa
Revisore	Michela Stumpo	Patologo	Grosseto
Revisore	Giuseppe Naccarato	Patologo	AOUP
Revisore	Cristian Scatena	Patologo	AOUP
Revisore	Gloria Giustarini	Patologo	Empoli/Prato
Revisore	Lorella Laurini	Anatomopatologo	Arezzo
Revisore	Filippo Borri	Anatomopatologo	Arezzo
Revisore	Marco Culli	Patologo	Versilia
Revisore	Morena Doria	Anatomopatologo	Firenze ATC
Revisore	Paolo Viacava	Anatomopatologo	Livorno
<b>Genetica</b>			
Redattore	Maria Antonietta Mencarelli	Genetista	AOUS

<b>Gruppo Di Lavoro</b>	<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica Professionale</b>	<b>Ente O Breast Unit Di Riferimento</b>
Revisore	Alessandra Renieri	Genetista	AOUS
Revisore	Caterina Congregati	Genetista	AOUP
Revisore	Laura Papi	Genetista	AOUC
Revisore	Maria Adelaide Caligo	Genetista	AOUP
Revisore	Giada Arrighi	Oncologa	Pontedera
Revisore	Francesca Gensini	Genetista	AOUC
Revisore	Luca Livraghi	Oncologo	Prato
Revisore	Giulia Carignani	Genetista	Prato
Revisore	Alfredo Orrico	Genetista	Grosseto
Revisore	Carmelo Bengala	Oncologo Medico	Grosseto
Revisore	Costanza Bacci	Genetista	Firenze ATC
Revisore	Francesca Martella	Oncologo	Firenze ATC
Revisore	Ines Zanna	Genetista	ISPRO
<b>Chirurgia E Oncoplastica</b>			
Redattore	Manuela Roncella	Chirurgo	AOUP
Redattore	Donato Casella	Chirurgo/Chirurgo Plastico	AOUS
Redattore	Massimo Tosti Balducci	Medico Nucleare/Endocrinologo	Grosseto
Revisore	Claudio Caponi	Chirurgo	Empoli
Revisore	Tommaso Amato	Chirurgo/Chirurgo Plastico	Arezzo
Revisore	Maria Grazia Pieraccini	Chirurgo	Grosseto
Revisore	Lorenzo Orzalesi	Chirurgo	AOUC
Revisore	Matteo Ghilli	Chirurgo	AOUP
Revisore	Gennaro Paolo	Chirurgo	AOUS
Revisore	Maria Sciamannini	Chirurgo	Pistoia
Revisore	Alessandro Innocenti	Chirurgo Plastico	AOUC
Revisore	Alessandro Battaglia	Chirurgo	Prato
Revisore	Ulpjana Gjondedaj	Chirurgo	Arezzo
Revisore	Leonardo Barellini	Chirurgo	Livorno
Revisore	Alfonso Baldoncini	Medico Nucleare	Arezzo
Revisore	Valerio Prosperi	Chirurgo	Versilia
Revisore	Lorenzo Galli	Chirurgo	Firenze ATC
Revisore	Veronica Mengoni	Chirurgo	Firenze ATC
Revisore	Serena Sergiampietri	Chirurgo	Massa
<b>Terapia Medica</b>			
Redattore	Laura Biganzoli	Oncologo	Prato
Revisore	Francesca Martella	Oncologo	Firenze ATC
Revisore	Luigi Coltelli	Oncologo	Livorno

<b>Gruppo Di Lavoro</b>	<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica Professionale</b>	<b>Ente O Breast Unit Di Riferimento</b>
Revisore	Carmelo Bengala	Oncologo	Grosseto
Revisore	Catia Angiolini	Oncologo	AOUC
Revisore	Stefania Marsili	Oncologo	AOUS
Revisore	Andrea Fontana	Oncologo	AOUP
Revisore	Andrea Michelotti	Oncologo	AOUP
Revisore	Ilaria Pazzagli	Oncologo	Pistoia
Revisore	Giuseppina Sanna	Oncologo	Prato
Revisore	Simonetta Magnanini	Oncologo	Arezzo
Revisore	Simona Scali	Oncologo	Arezzo
Revisore	Sara Donati	Oncologo	Versilia
Revisore	Angelo Martignetti	Oncologo	AOUS
Revisore	Piergiorgio Giannessi	Oncologo	Empoli
<b>Radioterapia</b>			
Redattore	Lorenzo Livi	Oncologo Radioterapista	AOUC
Redattore	Icro Meattini	Oncologo Radioterapista	AOUC
Redattore	Francesca Rossi	Radioterapista	Grosseto
Revisore	Marcello Mignogna	Radioterapista	Lucca
Revisore	Monica Crociani	Radioterapista	AOUS
Revisore	Vannini Marta	Radioterapista	AOUS
Revisore	Sabrina Montrone	Radioterapista	AOUP
Revisore	Caterina Polli	Radioterapista	Prato
Revisore	Enola Vezzani	Radioterapista	Pistoia
Revisore	Luciana Lastrucci	Radioterapista	Livorno
Revisore	Simona Borghesi	Oncologo Radioterapista	Arezzo
Revisore	Stefano Spagnesi	Radioterapista	AOUP
Revisore	Lisa Paoletti	Radioterapista	Firenze ATC
Revisore	Silvia Scoccianti	Radioterapista	Firenze ATC
Revisore	Maurizio Pertici	Radioterapista	Empoli
Revisore	Claudia Menichelli	Radioterapista	Empoli
Revisore	Antonella Grandinetti	Oncologo Radioterapista	Massa
<b>Follow-Up</b>			
Redattore	Giovanni Angiolucci	Radiologo	Arezzo
Redattore	Massimo Tosti Balducci	Medico Nucleare/Endocrinologo	Grosseto
Revisore	Andrea Bernini	Chirurgo	AOUS
Revisore	Valeria Nesi	Case Manager	AOUS
Revisore	Luca Vaggelli	Medico Nucleare	AOUC
Revisore	Luigi Coltelli	Oncologo	Livorno
Revisore	Dionisia Mazzotta	Radiologo	AOUP
Revisore	Icro Meattini	Oncologo Radioterapista	AOUC
Revisore	Erica Moretti	Oncologo	Prato

<b>Gruppo Di Lavoro</b>	<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica Professionale</b>	<b>Ente O Breast Unit Di Riferimento</b>
Revisore	Marco Agnolucci	Medico Nucleare	Arezzo
Revisore	Elisabetta Landucci	Oncologa	AOUP
Revisore	Giulia Fazzini	Radiologa	Versilia
Revisore	Carlotta Bacci	Oncologo	Firenze ATC
Revisore	Valentina Criscenti	Chirurgo	Firenze ATC
<b>Riabilitazione</b>			
Redattore	Elena Fiaschi	Fisiatra	Massa Carrara
Redattore	Cristina Laddaga	Fisiatra	Livorno -Pisa
Revisore	Carla Zanchini	Fisioterapista	AOUC
Revisore	Pietro Pasquetti	Fisiatra	AOUC
Revisore	Marini Anna Chiara	Fisiatra	Prato
Revisore	Rosanna Palilla	Fisiatra	Arezzo
Revisore	Patrizia Depalma	Fisioterapista	Arezzo
Revisore	Costanza Bertini	Fisioterapista	Firenze ATC
Revisore	Angela Pieroni	Fisioterapista	Firenze ATC
<b>Psiconcologia</b>			
Redattore	Silvia Peruzzi	Psiconcologa	Arezzo
Revisore	Assunta Basile	Psiconcologa	AOUS
Revisore	Bolognesi Simone	Psicologo	AOUS
Revisore	Leonardo Fei	Psiconcologo	AOUC
Revisore	Sara Fei	Psicologa	Arezzo
Revisore	Valeria Camilleri	Psichiatra/Psiconcologa	AOUP
Revisore	Michela Zanetti	Psicologa	Massa
Revisore	Stefania Tocchini	Psicologa	Lucca
Revisore	Valentina Settimelli	Psiconcologa	Firenze ATC
Revisore	Simone Cheli	Psiconcologo	Prato
<b>Menopausa</b>			
Redattore	Marco Gambacciani	Ginecologo	AOUP
Revisore	Angela Maria Becorpi	Ginecologa	AOUC
Revisore	Sonia Baldi	Ginecologa	Firenze ATC
Revisore	Nicoletta Spirito	Ginecologa	Massa
Revisore	Silvia Pisaneschi	Ginecologa	Firenze ATC
Revisore	Luisi Stefano	Ginecologo	AOUS
<b>Fertilità</b>			
Redattore	Elisabetta Coccia	Ginecologo	AOUC
Revisore	Ketty Tavella	Oncologa	AOUC
Revisore	Francesca Ciociola	Ginecologa	Arezzo
Revisore	Stefania Magnolfi	Ginecologa	Arezzo
Revisore	Vito Cela	Ginecologo	AOUP
Revisore	Nicoletta Spirito	Ginecologa	Massa

<b>Gruppo Di Lavoro</b>	<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica Professionale</b>	<b>Ente O Breast Unit Di Riferimento</b>
Revisore	Federica Perelli	Ginecologa	Firenze ATC
Revisore	Irene Scavello	Ginecologa	Firenze ATC
Revisore	Giuseppe Morgante	Ginecologo	AOUS
Revisore	Luca Mencaglia	Ginecologo	Arezzo
<b>Osteoporosi</b>			
Redattore	Silva Ottanelli	Ginecologo	AOUC
Redattore	Laura Masi	Endocrinologa	AOUC
Revisore	Lucia Lelli	Medico Nucleare	Grosseto
Revisore	Alfonso Baldoncini	Medico Nucleare	Arezzo
Revisore	Marco Agnolucci	Medico Nucleare	Arezzo
Revisore	Simona Giovannelli	Oncologa	Lucca
Revisore	Maurizio Mazzantini	Reumatologo	AOUP
Revisore	Manuela Palma	Endocrinologa	Prato
<b>Medicina Integrata</b>			
Redattore	Sonia Baccetti	Agopuntore	CRMI Reg. Toscana
Revisore	Franco Cracolici	Agopuntore	Grosseto
Revisore	Vittorio Limatola	Anestesista e Agopuntore	AOUC
Revisore	Fabio Firenzuoli	Medico Fitoterapeuta	AOUC
Revisore	Elio Rossi	Omeopatia	Lucca
Revisore	Filippo Bosco	Anestesista, Agopuntore, Omeopata	AOUP
Revisore	Luigi De Simone	Anestesista, Omeopata	AOUP
Revisore	Carmelo Pasquale Guido	Agopuntore	Firenze ATC
Revisore	Massimo Alessandri	Medico Internista	AT Sud Est
Revisore	Zion Levy	Anestesista, Agopuntore	AOUS
Revisore	Maria Pia Muttini	Oncologa, Agopuntore	Massa
Revisore	Maria Cristina Pennucci	Oncologa, Omeopata	Massa
<b>Cure Simultanee/ Palliative</b>			
Redattore	Sabrina Pientini	Medico Palliativista	Prato E Pistoia
Revisore	Andrea Antonuzzo	Oncologo	AOUP
Revisore	Rocco Domenico Mediatì	Medico Palliativista	AOUC
Revisore	Cinzia Casini	Medico Palliativista	Firenze ATC
Revisore	Costanza Galli	Oncologo Palliativista	Livorno
Revisore	Eleonora Bona	Oncologa	Livorno
<b>Ulteriori Contributi</b>			
Revisore	Gina Tassinari	Chirurgo	Massa
Revisore	Duilio Francesconi	Chirurgo	Viareggio
Revisore	Aroldo Marconi	Chirurgo	Lucca

## Elenco gruppo di lavoro per definizione PDTA mammella 2019

Coordinatore Dr. Angelo Di Leo

<b>Gruppo di lavoro</b>	<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica professionale</b>
<b>Screening e diagnosi</b>		
Redattore	Beniamino Brancato	radiologo
Redattore	Giovanni Angiolucci	radiologo
Redattore	Paola Mantellini	oncologa
Revisore	Alessandra Buonavia	radiologo
Revisore	Beatrice Forzoni	radiologo
Revisore	Jacopo Nori	radiologo
Revisore	Federica Fantozzi	radiologo
Revisore	Maria Antonietta Mazzei	radiologo
Revisore	Maria Cristina Cossu	radiologo
Revisore	Anna Valchera	radiologo
Revisore	Andrea Marrucci	radiologo
<b>Anatomia Patologica</b>		
Redattore	Simonetta Bianchi	patologo
Revisore	Maria Caterina Truglia	patologo
Revisore	Andrea Cavazzana	patologo
Revisore	Alessandro Ginori	patologo
Revisore	Michela Stumpo	patologo
Revisore	Tiziana Megha	patologo
Revisore	Giuseppe Naccarato	patologo
Revisore	Cristian Scatena	patologo
<b>Genetica</b>		
Redattore	M. Antonietta Mencarelli	genetista
Revisore	Alessandra Renieri	genetista
Revisore	Caterina Congregati	genetista
Revisore	Laura Papi	genetista
<b>Chirurgia ed Oncoplastica</b>		
Redattore	Manuela Roncella	chirurgo
Redattore	Donato Casella	chirurgo
Redattore	Massimo Tosti Balducci	Medico nucleare/endocrinologo
Revisore	Claudio Caponi	chirurgo
Revisore	Andrea Herd-Smith	chirurgo
Revisore	Tommaso Amato	chirurgo
Revisore	Maria Grazia Pieraccini	chirurgo

Revisore	Giorgio Bastregghi	chirurgo
Revisore	Lorenzo Orzalesi	chirurgo
Revisore	Alessandro Neri	chirurgo
Revisore	Andrea Bernini	chirurgo
Revisore	Luca Grimaldi	chirurgo plastico
Revisore	Matteo Ghilli	chirurgo
Revisore	Annamaria Soro	infermiera
<b>Terapia medica</b>		
Redattore	Laura Biganzoli	oncologo
Revisore	Francesca Martella	oncologo
Revisore	Luigi Coltelli	oncologo
Revisore	Carmelo Bengala	oncologo
Revisore	Tiziana Baglioni	oncologo
Revisore	Catia Angiolini	oncologo
Revisore	Stefania Marsili	oncologo
Revisore	Salvatora Miano	oncologo
Revisore	Andrea Fontana	oncologo
Revisore	Andrea Michelotti	oncologo
<b>Radioterapia</b>		
Redattore	Lorenzo Livi	oncologo radioterapista
Redattore	Icro Meattini	oncologo radioterapista
Redattore	Francesca Rossi	radioterapista
Revisore	Manrico Bosio	radioterapista
Revisore	Marcello Mignogna	radioterapista
Revisore	Giuseppina Iovini	radioterapista
Revisore	Monica Crociani	radioterapista
Revisore	Vannini Marta	radioterapista
Revisore	Sabrina Montrone	radioterapista
<b>Follow-up</b>		
Redattore	Giovanni Angiolucci	radiologo
Redattore	Massimo Tosti Balducci	medico nucleare/endocrinologo
Redattore	Andrea Michelotti	oncologo
Revisore	Luca Vaggelli	medico nucleare
Revisore	Dionisia Mazzotta	radiologo
<b>Riabilitazione</b>		
Redattore	Elena Fiaschi	fisiatra
Redattore	Cristina Laddaga	fisiatra
Revisore	Federico Posteraro	fisiatra



Revisore	Sandra Rossi Baroni	fisioterapista
<b>Psiconcologia</b>		
Redattore	Silvia Peruzzi	psiconcologa
Revisore	Assunta Basile	psiconcologa
<b>Menopausa</b>		
Redattore	Mauro Gambacciani	ginecologo
<b>Fertilità</b>		
Redattore	Elisabetta Coccia	ginecologo
<b>Osteoporosi</b>		
Redattore	Maria Luisa Brandi	endocrinologo
Redattore	Silva Ottanelli	ginecologo
<b>Medicina Integrata</b>		
Redattore	Sonia Baccetti	agopuntore
Revisore	Simonetta Bernardini	omeopata
Revisore	Elisabetta Barbara Cortesi	agopuntore
Revisore	Franco Cracolici	agopuntore
Revisore	Fabio Firenzuoli	agopuntore
Revisore	Elio Rossi	omeopata
<b>Ulteriori contributi</b>		
Revisore	Serenella Civitelli	chirurgo
Revisore	Luisa Fioretto	oncologo
Revisore	Giacomo Allegrini	oncologo
Revisore	Prisca Nisi	chirurgo
Revisore	Gina Tassinari	chirurgo
Revisore	Duilio Francesconi	chirurgo
Revisore	Aroldo Marconi	chirurgo
Revisore	Daniela Onofri	chirurgo

## Sommario

1. Il Programma Di Screening Mammografico In Regione Toscana.....	11
2. Percorso Per La Valutazione Delle Donne Ad Alto Rischio Eredo-Familiare Per Tumore Alla Mammella.....	14
3. Diagnostica Senologica Clinica.....	21
4. Diagnostica Citologica/Istopatologica.....	29
5. Trattamento Chirurgico.....	31
6. La Radioterapia.....	38
7. Terapia Sistemica.....	42
8. Il Follow Up Del Carcinoma Mammario.....	48
9. Malattia Avanzata.....	50
10. Ulteriori Percorsi Di Supporto Per Pazienti Con Carcinoma Mammario.....	53
10.1 Assistenza Psiconcologica.....	53
10.2 Problematiche Osteoarticolari.....	55
10.3 Sintomi Da Deprivazione Estrogenica.....	60
10.4 Preservazione Della Fertilità.....	65
10.5 Medicina Integrata Per Il Trattamento Degli Effetti Collaterali Della Terapia.....	74
Bibliografia.....	78

## 1. IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN REGIONE TOSCANA

Il programma di screening mammografico in Toscana è ormai in atto da molti anni e prevede l'invito attivo e gratuito ogni due anni per una mammografia nelle donne di età 50-69.

La regione Toscana con la Delibera n. 875 del 6 settembre 2016 ha esteso l'offerta del test di screening anche alle donne della fascia 45-49 e 70-74. Tale delibera ha previsto in tutte le Aziende USL l'estensione dell'invito attivo con cadenza biennale al programma a tutte le donne della fascia 70-74 che hanno partecipato ad almeno uno dei 2 inviti precedenti e alle donne della coorte delle 45enni con cadenza annuale. Recentemente è stato previsto che le donne operate di tumore della mammella che hanno completato il percorso di follow up attivo, ma che sono ancora in fascia di età per lo screening, possano essere anche esse invitate a fare la mammografia con gli intervalli stabiliti per lo screening. Nella *Flow chart n.1* è illustrato lo schema di questo percorso.

Nella succitata delibera è stato inoltre previsto un percorso di reingegnerizzazione allo screening delle donne 50-69enni precedentemente uscite da questo percorso. Nella fase di implementazione della estensione ai fini di un passaggio graduale verso la fase a regime è previsto che vi sia un riassorbimento nello screening delle donne 46-49enni che si presentano spontaneamente con richiesta medica. Questo percorso, associato a quelli definiti in delibera per le donne fuori fascia, per quelle sintomatiche o per quelle che seguono specifici protocolli, è schematizzato nella tabella che segue:

1	Percorso organizzato di screening	<ul style="list-style-type: none"><li>• Graduale invito attivo delle coorti delle 45enni nell'arco dei cinque anni, con cadenza annuale</li><li>• Donne 46-49enni a presentazione spontanea e con impegnativa del MMG</li><li>• Donne in fascia di screening 50-69 anni con invito attivo a cadenza biennale</li><li>• Donne 70-74enni se aderenti ad almeno uno dei due inviti precedenti con invito attivo a cadenza biennale</li></ul>
2	Percorso dedicato senologico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Donne sintomatiche di qualsiasi età</li><li>• Donne asintomatiche fuori fascia screening (&lt; 45 e &gt; 74 anni)</li><li>• Donne con alto rischio eredo-familiare</li></ul>

Il programma di screening regionale per il tumore della mammella aderisce alle Linee Guida europee per l'Assicurazione di qualità dello screening mammografico Quarta Edizione, 2006 e le più recenti emanate dall'ECIBC (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>). Al momento della presente revisione l'Osservatorio Nazionale Screening insieme alle società scientifiche di settore e alle Associazioni dei cittadini ha intrapreso un percorso di

Adolopment delle LG dell'ECIBC nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida. Infine la Delibera GRT n.1.589/2019 ha definito i riferimenti tecnico organizzativo strutturali dei programmi di screening sia per quanto attiene ai progetti trasversali che ai moduli specifici per singolo programma, mammografico compreso.

### **Primo livello**

Le donne vengono invitate attivamente a partecipare allo screening mammografico utilizzando le anagrafi assistiti aziendali (donne residenti e con domicilio sanitario) con l'invio di una lettera riportante la data, l'ora e il luogo previsto per l'esecuzione del test di screening nonché i recapiti telefonici da contattare per l'eventuale spostamento dell'appuntamento e/informazioni aggiuntive.

Il test di screening impiegato per lo screening del tumore della mammella è la mammografia eseguita in doppia proiezione (cranio-caudale e medio laterale obliqua) che viene letta da due radiologi adeguatamente formati per la lettura delle mammografie di screening e, in caso di discordanza tra le due letture, da un terzo radiologo. Indicazioni sulla formazione dei radiologi e sui requisiti richiesti per il mantenimento della qualità professionale sono esplicitati nella DGRT 1589/2019.

Al momento dell'esecuzione del test mammografico la donna viene accolta/accettata dal Tecnico sanitario di radiologia medica (*Flow chart n.2*). Egli oltre a fornire alla donna le informazioni sulla modalità di esecuzione del test, sulla modalità di consegna della risposta e sui limiti esame nel caso di protesi, valuta la corretta compilazione delle informazioni anamnestiche richieste alla donna nella scheda anamnestica e, dopo l'esecuzione dell'esame, verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte ripetendo eventualmente la proiezione non correttamente eseguita.

Se l'esame mammografico di screening non evidenzia lesioni, viene inviata la risposta negativa al domicilio della donna.

Se l'esame risulta dubbio/sospetto, invece, la donna viene chiamata telefonicamente da parte del personale formato per fissare un appuntamento per ulteriori esami di approfondimento (vedere flow-chart n.1).

### **Secondo livello**

Durante la seduta di approfondimento in molti casi è necessario eseguire un approfondimento radiologico quale un ingrandimento in presenza di microcalcificazioni, una proiezione medio laterale per corretta localizzazione della sede nei casi sospetti, particolari mirati oppure proiezioni aggiuntive nei casi dubbi. La tomosintesi può essere utile in tali circostanze.

In alcuni casi si rende necessario eseguire anche un esame clinico ed ecografico e un prelievo citologico o microbiotico sotto guida ecografia o stereotassica.

La micro-istologia del nodulo mammario è sempre da preferire rispetto al prelievo citologico. La citologia andrebbe limitata ai linfonodi.

Se al termine degli approfondimenti, che per evitare disagi per la donna andrebbero possibilmente eseguiti tutti nella stessa seduta, non emergono elementi di sospetto la donna viene riavviata al normale controllo di screening. Talora può rendersi necessario il ricorso a controlli ravvicinati (6-12 mesi), ma tale evento deve essere limitato a casi particolari (<1% delle donne esaminate).

Nel caso all'esame istologico e/o citologico emerga invece una neoplasia mammaria la donna viene inviata alle cure del caso e alla valutazione multidisciplinare del Centro di Senologia (Breast Unit) di riferimento.

## **2. PERCORSO PER LA VALUTAZIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER TUMORE ALLA MAMMELLA**

Anche se la maggior parte dei tumori della mammella insorge in maniera sporadica circa un 20% riconosce una predisposizione familiare mentre un 5-10% una predisposizione ereditaria. Quest'ultimi tumori vedono coinvolti in particolare il gene BRCA1 ed il gene BRCA2. Le donne portatrici di una mutazione a carico di uno di questi geni hanno un rischio circa 6 o 7 volte maggiore di quello della popolazione generale di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita e generalmente in un'età più giovanile rispetto a quella in cui si manifesta il tumore mammario cosiddetto sporadico. Tale condizione si trasmette con modalità autosomica dominante, pertanto i figli dei soggetti affetti presentano un rischio a priori del 50% di ereditare la mutazione familiare e quindi risultano a rischio di sviluppare neoplasie.

Per tali motivazioni si rende necessario garantire a tali donne ad alto rischio eredo-familiare per tumore alla mammella una presa in carico complessiva e con essa il miglior sistema di sorveglianza e profilassi. Con la Delibera 1370 del 10-12-2018 e la successiva Delibera 1057 del 27-07-2020, la Regione Toscana ha recepito la DGR 875/2016 e la Mozione 1158 del 11-04-2018 del Consiglio Regionale, definendo i “Programmi di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2 ed alla relativa esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie inserite nei protocolli di sorveglianza periodica in favore di tali soggetti”, istituendo a tal proposito il codice regionale di esenzione D97, che garantisce ai pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 l'accesso gratuito alle prestazioni previste dal protocollo regionale. Nella Flow chart n. 3 è illustrata una proposta di percorso per le donne con possibile rischio eredo-familiare.

Il percorso dedicato parte da una prima valutazione ad opera del Medico di medicina generale, di un eventuale specialista o del centro di screening che, sulla base della riferita storia familiare della donna, la indirizzano al Centro Senologico di riferimento territoriale (vedere *flow-chart n.3*)

Come indicato dalla Delibera 1057/2020 è prevista un'articolazione in Ambulatori di I e II livello volta a definire il rischio oncologico e ad avviare il percorso di consulenza genetica secondo le modalità più appropriate. Per la costituzione e l'organizzazione degli stessi si fa riferimento a quanto indicato nella delibera.

I criteri di invio alla visita presso l'ambulatorio di I livello sono riportati nella successiva sezione “consulenza genetica e test molecolare” e nella *flow-chart n. 4*.

L'ambulatorio di I livello effettua una prima valutazione sul rischio genetico (triage) approfondendo la storia familiare della donna e la presenza di ulteriori fattori di rischio e grazie a tale valutazione identifica il livello di rischio oncologico/ereditario entro cui la donna si trova.

Le donne risultate dalla visita a “basso rischio” vengono reinserite nel percorso di screening, se in fascia di età, riservato al resto della popolazione target. Le donne che vengono definite a “rischio medio ed alto”, vengono inviate all'ambulatorio di II livello.

L'ambulatorio di II livello è la struttura che prevede il coinvolgimento di un medico genetista, e che ha il compito di:

- verificare la presenza di una possibile predisposizione ereditaria e di proporre il test genetico,
- definire il rischio individuale, dopo preliminare valutazione già eseguita presso l'ambulatorio di I livello
- adottare specifici ed integrati percorsi diagnostico-terapeutici e/o di farmaco-prevenzione e un adeguato percorso di sorveglianza clinica dedicata alle donne con una significativa storia familiare di cancro e/o con mutazione identificata pur in assenza di storia familiare significativa (es. follow-up strumentale attivo della mammella).

In considerazioni delle implicazioni per il trattamento e la sorveglianza, non solo per il caso indice che accede, ma anche per eventuali familiari, derivanti dall'esito dell'eventuale test genetico, si ritiene opportuno mantenere più ampi criteri di accesso alla consulenza genetica.

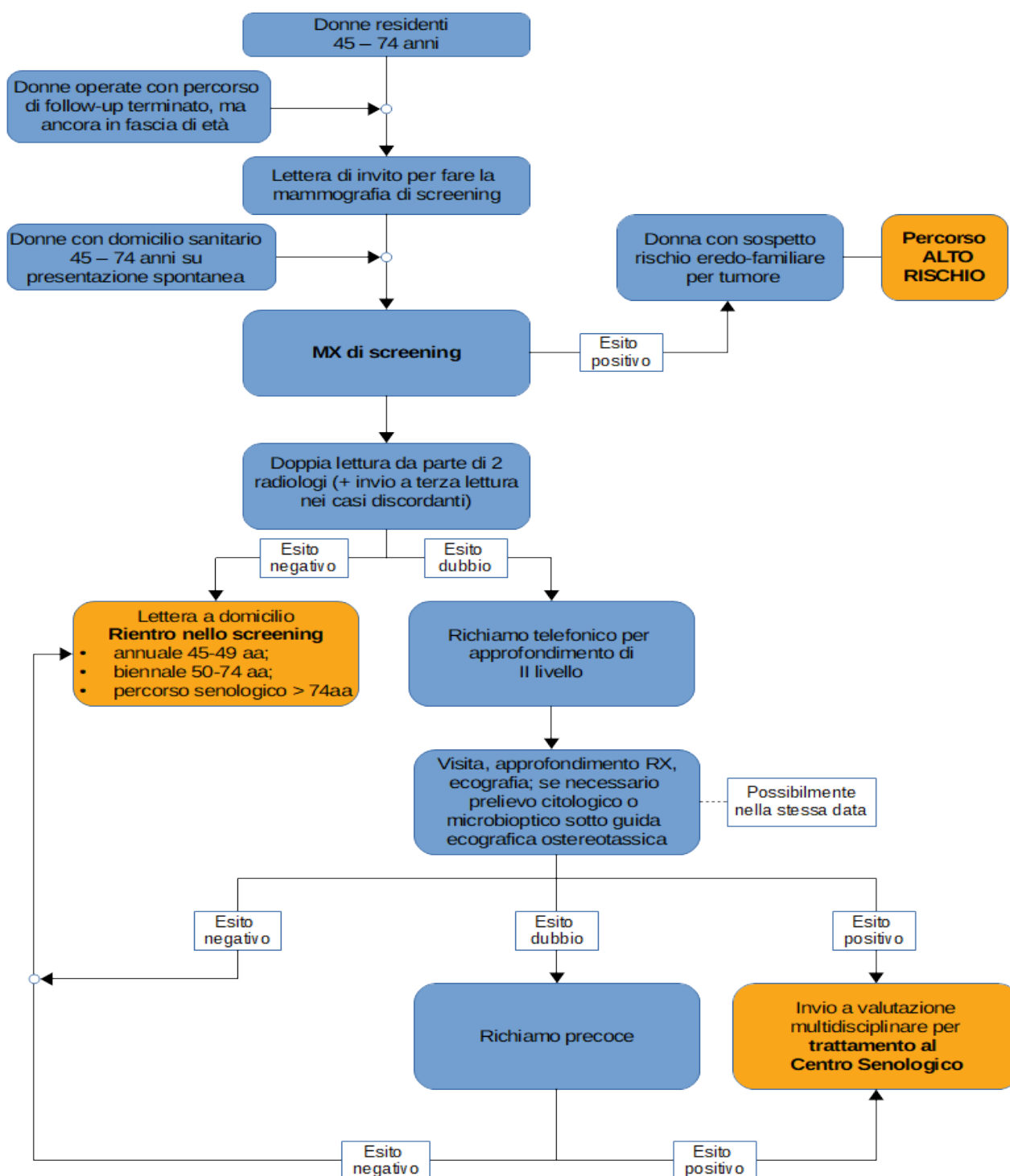
Alla luce della valutazione della storia personale e familiare, in presenza di criteri specifici, il Genetista definirà il test genetico più opportuno da avviare.

È auspicabile che sia previsto un nuovo incontro di consulenza genetica per la spiegazione e la consegna dell'esito del test genetico, soprattutto in caso di positività, preferenzialmente in ambito multidisciplinare con il genetista medico.

In particolar modo, nell'eventualità in cui il test genetico risulti positivo, il medico specialista dell'Ambulatorio di II° livello dovrà predisporre, secondo l'età e la condizione del paziente, le prestazioni che devono essere erogate gratuitamente, apponendo il codice D97 di esenzione sulla prescrizione.

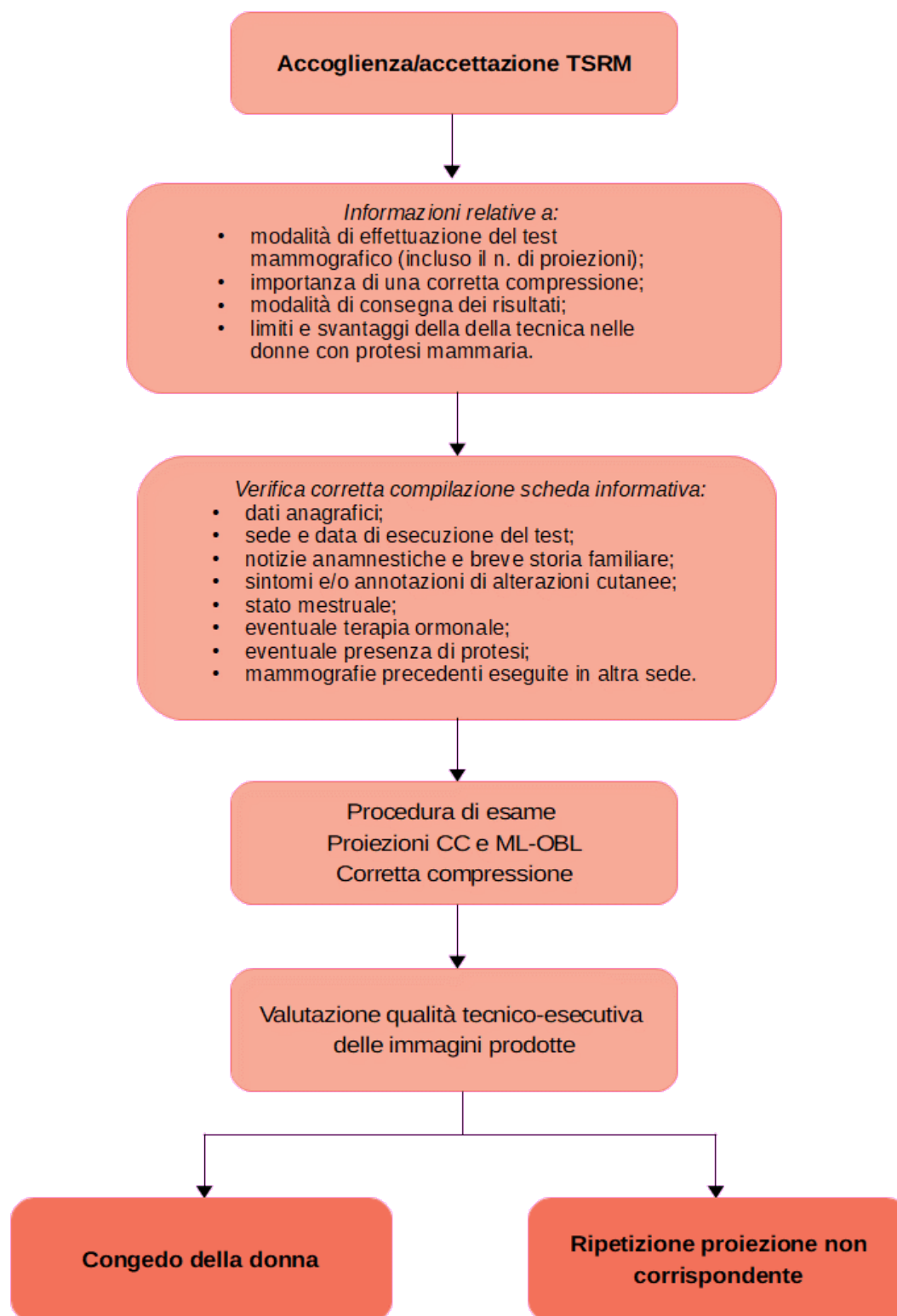
Il team che effettua la consulenza genetica dovrà redigere una relazione in cui si specifica la tempistica degli esami ed il tempo richiesto per una successiva valutazione sottolineando che sarà necessario ricontattare l'ambulatorio in seguito a cambiamenti significativi nella storia familiare e che gli esami possono essere anche prescritti dal MMG che si atterrà alle indicazioni prescritte dall'Ambulatorio di II° livello.

Flow chart n. 1 Percorso di screening

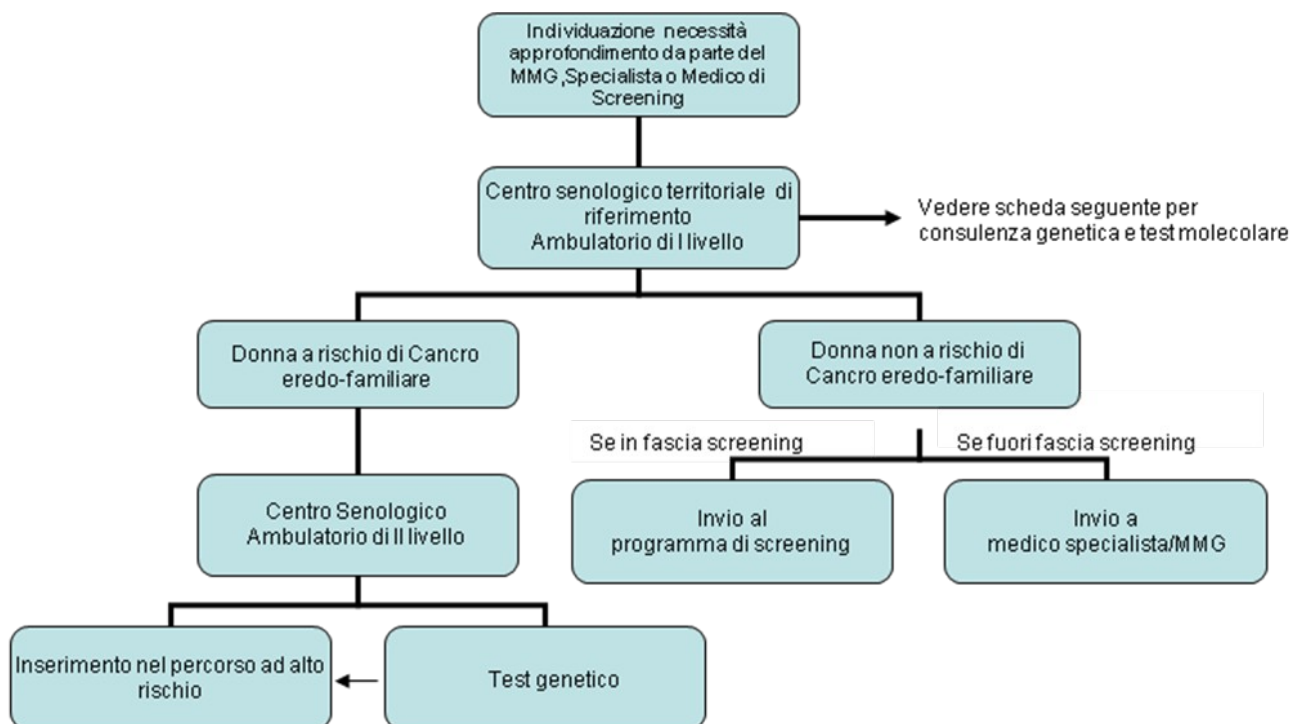




Flow chart n. 2 Accettazione TSRM



Flow-chart n.3 Percorso Donne ad alto Rischio per tumore della mammella



## CONSULENZA GENETICA E TEST MOLECOLARE

Il 75% dei tumori mammari è sporadico, ovvero si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali. Le forme familiari, ovvero quelle in cui sono presenti più soggetti affetti nella stessa famiglia, rappresentano circa il 15-20% dei casi. Solo una percentuale molto bassa di tumori della mammella è dovuta alla presenza di una singola alterazione genetica ereditabile, in grado di conferire un alto rischio di tumore, anche in giovane età.

Il gene *BRCA1* ed il gene *BRCA2* sono responsabili di circa il 25% dei casi di tumore su base ereditaria della mammella e di circa il 10% dei casi di tumore su base ereditaria dell'ovaio. Per le portatrici di varianti nel gene *BRCA1* è possibile stimare il rischio cumulativo di sviluppare un tumore mammario a 80 anni al 72% circa e al 69% per le portatrici di varianti nel gene *BRCA2*. Tali varianti conferiscono inoltre un rischio aumentato di insorgenza del tumore ovarico/tubarico, che per il gene *BRCA1* è circa il 44%, mentre per il *BRCA2* il 17%. La predisposizione allo sviluppo di tumore mammario può essere correlata, più raramente, ad alterazioni in geni diversi da *BRCA1* e *BRCA2*. Il rischio relativo di sviluppo di tumore mammario per varianti patogenetiche in questi geni può essere considerato alto ( $OR > 5$ ), medio ( $OR \approx 2$ ) o basso ( $OR < 2$ ). Tra i primi è bene ricordare i geni *TP53*, *PTEN*, *SKT11*, *CDH1* e *PALB2*, che conferiscono, oltre al rischio di tumore mammario, anche quello specifico per altri tipi di tumore. Tra i geni che conferiscono un rischio moderato, possiamo evidenziare *ATM*, *FANCM*, *REQL4*, *BARD1*, *CHEK2*. Infine, è stato individuato un gruppo numeroso di geni le cui varianti, molto frequenti nella popolazione generale, agendo con

effetto sinergico, conferiscono solo un lieve aumento di rischio di tumore mammario, ma per i quali al momento, non sussiste indicazione all'utilizzo clinico.

È da segnalare tuttavia che solo per i geni *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* sono attualmente in atto piani terapeutici e di sorveglianza ben definiti, ovvero l'indicazione a procedere con un intervento preventivo, quale la mastectomia bilaterale.

L'indicazione alla consulenza genetica deve essere posta sulla base dei criteri più aggiornati che tengano conto della storia personale e familiare e delle caratteristiche isto-patologiche della neoplasia. È auspicabile che la consulenza venga effettuata in un momento del percorso tale da consentire alla paziente di poter godere di tutte le strategie terapeutiche, in particolare chirurgiche. Si sottolinea tuttavia che l'accesso alla consulenza non è sinonimo dell'effettuazione di test genetico, la cui indicazione verrà valutata dal Genetista sulla presenza di specifici criteri.

### **Criteri di accesso alla consulenza genetica**

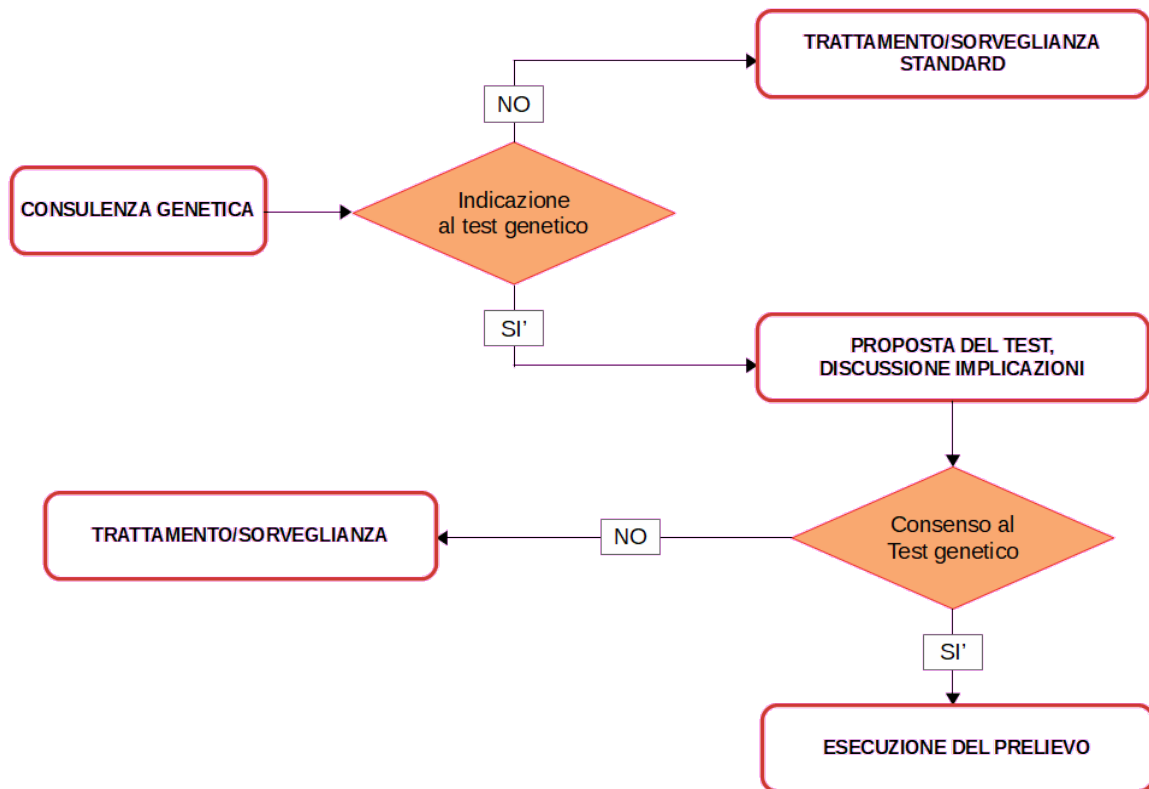
Donne con:

- Carcinoma mammario <45 anni
- Carcinoma mammario triplo negativo <60 anni
- 2 primitivi della mammella
- Carcinoma mammario e almeno un familiare (primo, secondo, o terzo grado) nel ramo materno o paterno con carcinoma mammario <50 anni
- Carcinoma mammario e almeno un familiare (primo, secondo, o terzo grado) nel ramo materno o paterno con carcinoma ovarico
- Carcinoma mammario e storia familiare (primo e secondo grado) positiva per:
  - Carcinoma mammario
  - Carcinoma prostatico
  - Carcinoma pancreatico
  - Melanoma
  - Sarcoma
  - Carcinoma gastrico diffuso
  - Carcinoma della tiroide
  - Neoplasie gastrointestinali
  - Leucemia
- Storia di carcinoma mammario ed ovarico (sincroni o metacroni)

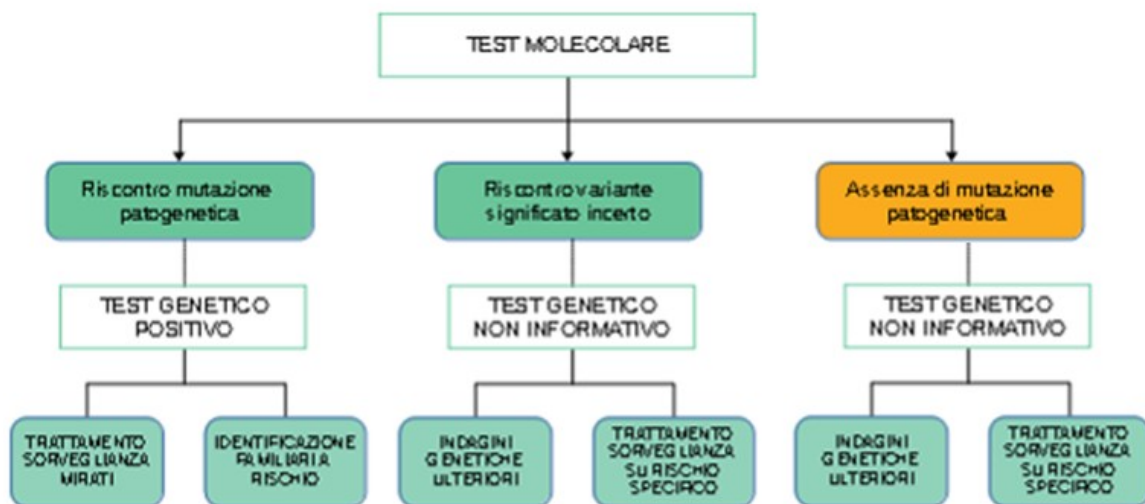
Uomo con carcinoma mammario

Il percorso della paziente che ha eseguito il test genetico, in rapporto al risultato del test molecolare, è rappresentato nella *flow-chart n.5*

Flow-chart n.4: Percorso pazienti inviate per consulenza genetica



Flow-chart n.5: percorso in rapporto al risultato del test molecolare



### 3. DIAGNOSTICA SENOLOGICA CLINICA

#### Introduzione

Per Senologia Clinica si intende l'attività diagnostica svolta in pazienti al di fuori del programma di screening mammografico (donne asintomatiche ad accesso spontaneo, pazienti sintomatiche, controlli periodici dopo intervento per carcinoma mammario, controlli periodici in pazienti ad alto rischio su base familiare).

Allo scopo di ottimizzare le risorse, è opportuno differenziare sia le prenotazioni che le tipologie ambulatoriali in rapporto al motivo dell'esame. Inoltre, i tempi d'attesa vanno modulati con criterio di priorità. Devono essere inoltre rispettati i criteri di appropriatezza diagnostica.

In particolare, si rende necessario adottare:

- tempi d'attesa differenziati in rapporto al motivo dell'esame, con priorità per le pazienti urgenti e sintomatiche;
- assegnazione delle pazienti a percorsi e ad ambulatori differenti in rapporto al motivo dell'esame.
- iter diagnostici differenziati e ottimizzati in rapporto al motivo dell'esame.

#### Modalità di accesso

Le possibili modalità d'accesso sono le seguenti: prenotazione tramite CUP metropolitano o aziendale; prenotazione del controllo successivo presso la struttura erogante la prestazione alla fine dell'esame corrente; infine, invito attivo mediante lettera con modalità analoghe a quelle dello screening.

#### Donne asintomatiche spontanee

Questa categoria di donne comprende utenti con richiesta medica di mammografia, nella quale sia indicato che l'esame ha finalità di tipo preventivo.

La DGR n. 875/2016 prevede di *“promuovere l'utilizzo della ecografia mammaria come esame per la valutazione senologica di donne sintomatiche e di donne inserite in percorsi per alto rischio eredo-familiare e di non autorizzarne invece l'uso come esclusivo esame di prevenzione”*. Inoltre, le Raccomandazioni Cliniche ITT 2015 non prevedono per le donne con età <40 anni *“nessun esame di prevenzione se non nei gruppi ad elevato rischio familiare e nelle Pazienti con storia personale di carcinoma della mammella”*. A tal proposito la DGRT 1370/2018 e successiva DGRT 1057/20 definiscono all'allegato A il programma di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2, inclusa la fascia di età inferiore ai 40 anni.

Coerentemente con tali documenti, non dovrebbero essere accettate richieste di ecografia mammaria a scopo preventivo.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

### **Asintomatiche 45-74enni**

La DGR n. 875/2016 prevede di *“proporre alle donne nelle fasce 46-49 anni e 50-69 anni che accedono spontaneamente ad una mammografia di prevenzione e con impegnativa del medico di medicina generale di essere indirizzate al servizio di screening che si farà carico di re-immetterle nel programma con invito a cadenza annuale per le donne 46-49enni e biennale per quelle 50-69enni”*. Tale proposta di rimodulazione al servizio di screening dovrà essere inoltre rivolta alle donne nella fascia d'età 70-74 con invito a cadenza biennale.

A questo scopo, è opportuno che i servizi CUP / HELP DESK:

- identifichino l'assenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “prevenzione”, “screening”, “profilassi”, ecc.), in modo da evitare che nel percorso delle donne asintomatiche accedano pazienti sintomatiche;
- comunichino alla donna il re-indirizzamento della sua richiesta verso il percorso dello screening;
- prenotino l'esame direttamente o indichino alla donna le modalità per accedere a tale percorso (es., chiamata al “call center” dello screening).

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

### **Asintomatiche di età <45 anni e >74 anni**

La DGR n. 875/2016 prevede di *“indirizzare ad un bilancio senologico le donne asintomatiche di età inferiore ai 45 anni e superiore ai 74 anni che richiedano spontaneamente una mammografia di prevenzione con impegnativa del medico di medicina generale ai servizi di diagnostica senologica pubblici o privati accreditati presenti sul territorio entro 90 giorni dalla richiesta”*.

- i servizi CUP, anche per queste fasce d'età identifichino l'assenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “prevenzione”, “screening”, “profilassi”, ecc.), in modo da evitare che nel percorso delle donne asintomatiche accedano pazienti sintomatiche;
- parallelamente, le strutture di diagnostica senologica organizzino ambulatori “dedicati” alle donne asintomatiche spontanee di queste fasce d'età.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

### **Pazienti sintomatiche**

Questa categoria di donne comprende utenti con richiesta medica, non distinte per fascia d'età, nella quale sia indicata la presenza di un sintomo in ambito mammario o ascellare. In questi casi, la priorità della prestazione indicata dal Medico prescrittore può essere “urgente” (da eseguire nel più breve tempo possibile e, comunque, entro 72 ore) o “breve” (entro 10 giorni).

La DGR n. 875/2016 prevede di *“indirizzare a valutazione senologica tutte le donne di qualsiasi età con urgenze immediate o differibili o sintomatiche presso i servizi di diagnostica senologica pubblici o privati accreditati presenti sul territorio e con i criteri temporali già precedentemente stabiliti”*.

Nella Regione Toscana sono presenti realtà che prevedono l'accesso diretto alla prenotazione da parte del MMG (es., “urgenze telefoniche”).

Al di fuori di queste modalità, è opportuno che:

- i servizi CUP, anche per queste fasce d'età identifichino la presenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “nodulo”, “addensamento”, secrezione”, ecc.), in modo da indirizzarle nel percorso delle pazienti sintomatiche;
- parallelamente, le strutture di diagnostica senologica organizzino ambulatori “dedicati” alle donne sintomatiche.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

### **Follow-up Donne operate**

Secondo la DGR n. 1068/2016, *“per follow up oncologico si intende la sorveglianza clinico-strumentale dei pazienti sottoposti a trattamento radicale e come non presentano sintomi riferibili a ripresa di malattia”*. La stessa delibera prevede che *“ai pazienti affetti da patologia oncologica già in cura presso le strutture di Oncologia vanno garantite prescrizione e prenotazione diretta della visita specialistica successiva e delle principali indagini previste dal relativo protocollo in tutte le sedi in cui avviene la presa in carico”* e che *“presso ogni CORD viene istituito un Punto Servizi che rappresenta il punto di riferimento del paziente in termini di assistenza, orientamento e supporto del paziente ed unica interfaccia per la prenotazione degli accertamenti previsti dal Follow-up per i pazienti oncologici seguiti dalla struttura che non dovranno più quindi rivolgersi ai sistemi di prenotazione delle prestazioni di primo accesso”*. Inoltre, che *“vengono assicurate modalità per la generazione e gestione delle prenotazioni per il Follow-up oncologico, anche mediante la creazione di agende dedicate ...”*. Infine che *“deve essere effettuata una revisione ed aggiornamento dei protocolli ...”*.

La successiva DGR n. 1096/2017 indicava le modalità di creazione di agende anche per strutture diverse dai CORD che effettuino attività di follow-up oncologico, con *“presa in carico da parte della struttura con prenotazione diretta da parte dello specialista o tramite AIUTO POINT, senza che il paziente debba rivolgersi al CUP”*.

La struttura erogante la prestazione diagnostica può provvedere alla prenotazione diretta del controllo strumentale successivo in quanto parte integrante del Punto Servizi.

A integrazione di quanto previsto dalle delibere anzidette, può essere considerata altrettanto valida la modalità di follow-up che prevede l'invito periodico mediante lettera delle donne operate e l'esame svolto in unica sessione dal clinico (visita oncologica) e dal radiologo (mammografia ed eventuali esami di approfondimento diagnostico).

La revisione dei protocolli di follow-up oncologico indica tipologia e cadenza degli esami di controllo. Nella tabella seguente sono riportati gli esami loco-regionali previsti per le donne operate per neoplasie della mammella.

Primi 3 anni	4°-5° anno	Oltre 5 anni	Dopo 10 anni
Anamnesi ed Esame obiettivo ogni 3-6 mesi	Anamnesi ed Esame obiettivo ogni 6-12 mesi	Anamnesi ed Esame obiettivo annuale *	Anamnesi ed Esame obiettivo annuale *
<b>Rx Mammografia:</b> una dopo 12 mesi da quella diagnostica (dopo almeno 6 mesi dalla RT in caso di chirurgia conservativa), quindi annuale.	Rx mammografia annuale	Rx mammografia annuale	Rx mammografia ogni 2 anni se età > 50 anni.

\* non necessariamente da eseguire in ambiente specialistico

È fortemente auspicabile che, dopo i 10 anni dall'intervento chirurgico, le pazienti con età >50 anni vengano reinserite nel programma di screening mammografico.

### **Donne ad elevato rischio eredo-familiare**

Con la Delibera n.1370 del 10-12-2018 la Regione Toscana ha definito programmi di sorveglianza specifici, volti alla diagnosi precoce del tumore al seno e del tumore ovarico, per i soggetti portatori di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, demandando alle Aziende Sanitarie l'attuazione dei programmi di sorveglianza, come indicato nello specifico atto.

La DRGT 1057/2020 ha ridefinito il “*programma di Sorveglianza Clinico – Strumentale*”, gli “*Ambulatori di I e II livello ed esenzioni, e l'aggiornamento del Nomenclatore Tariffario Regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (al fine di erogare in modo omogeneo su tutto il territorio regionale il test genetico per la diagnosi di mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2).*”

### **Normativa**

La DGR n. 272/2014 tratta dei “...primi indirizzi alle Aziende Sanitarie per la costituzione della Rete dei Centri di Senologia e requisiti organizzativo-assistenziali degli stessi” e delibera “di procedere all'istituzione della rete dei Centri di Senologia all'interno della rete oncologica toscana prevedendo l'istituzione di un Centro con bacino d'utenza non inferiore a 250.000-300.000 abitanti”. Nell'allegato “A” individua i requisiti quali-quantitativi dei Centri di Senologia. In particolare, per ciò che concerne la Radiologia prescrive che:

“Il servizio di radiologia deve avere almeno 2 radiologi che dedicano almeno il 50% della propria attività alla patologia della mammella. Ogni radiologo deve refertare di norma 1.000 mammografie, deve eseguire di norma 250 ecografie mammarie, eseguire di norma 100 procedure tra agoaspirati e agobiopsie e almeno 25 procedure microbiottiche con tecnica vuoto assistita (VABB) in un anno. Ogni radiologo che esegue risonanza magnetica mammaria (RM) ne deve refertare almeno 50 per anno.



Gli altri radiologi del servizio di radiologia che non riuscissero a raggiungere il numero di procedure richieste devono essere supervisionati da un medico radiologo che soddisfi tali requisiti. Gli esami di diagnostica per immagini eseguiti dalle pazienti al di fuori del servizio di radiologia devono essere rivisti dai radiologi del servizio stesso.

Il radiologo deve partecipare al GOM per la discussione dei casi preoperatori e alle riunioni di audit.

Il servizio di radiologia deve possedere, anche funzionalmente, tutte le apparecchiature necessarie per la diagnostica senologica:

- mammografi preferibilmente digitali
- sistemi mammografici dedicati per la stereotassi
- dispositivi per prelievi citologici e microistologici
- ecografi dedicati con sonde lineari ad alta frequenza

Il Centro deve disporre di apparecchiatura per risonanza magnetica mammaria con caratteristiche adeguate secondo le più recenti linee guida europee.

Se la risonanza magnetica non è disponibile all'interno del presidio, come pure i dispositivi per prelievi biotici eco guidati o stereotassici, il centro deve avere un accordo formale con un centro diagnostico di secondo livello fornito di tali apparecchiature.”

La DGRT 268/2019 ha istituito la rete clinica senologica regionale al fine di *“superare la frammentarietà nella programmazione e nella erogazione di risorse per garantire percorsi di cura ad elevata qualità e sicurezza previsti dal DM 70/2015 e dal PNE -Programma Nazionale Esiti, nonché facilitare l'accesso al PDTA”*.

### **PDTA diagnostico**

Una organizzazione ottimale può essere fonte di notevoli vantaggi:

- riduzione del rischio clinico;
- miglioramento della qualità e della quantità delle prestazioni;
- miglioramento dell'immagine della struttura.

L'attività di diagnostica senologica deve prevedere la completa presa in carico delle pazienti, con espletamento di tutte le indagini e manovre necessarie per giungere a una conclusione diagnostica e per consentire un corretto approccio terapeutico nei casi che necessitino di trattamento che sarà proposto dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) del Centro Senologico (Breast Unit) di riferimento.

### **Locali e percorsi**

I locali dove si svolge la diagnostica senologica devono essere dedicati e non condivisi con le altre attività radiologiche.

È indispensabile uno studio preventivo dei flussi diagnostici e dei percorsi fisici del personale e delle pazienti, allo scopo di:

- porre in contiguità due locali se si prevede uno scambio continuativo di Personale e/o di Pazienti;
- progettare i singoli locali con gli ingombri;
- disporre gli ingombri secondo i flussi diagnostici.

La presenza di un sistema informatizzato di gestione delle code può essere molto utile per:

- garantire l'anonimato nella chiamata delle pazienti;
- razionalizzare e velocizzare i flussi interni (chiamata progressiva delle pazienti dall'accettazione e dagli ambulatori senza spostamenti di personale).

## **Personale**

L'attività di diagnostica senologica richiede un'elevata specializzazione a tutti i livelli e necessita, pertanto, di personale dedicato (medici, TSRM, Infermieri, ma anche Personale di accettazione e di retro sportello).

La presenza di Infermieri/e, spesso insufficienti nei centri di diagnostica senologica, risulta di particolare importanza per la completa presa in carico delle pazienti:

- in ambulatorio, consentono di incrementare il numero e la qualità delle prestazioni effettuabili (supporto nell'analisi della documentazione pregressa; nell'espletamento dei prelievi con ago; nella compilazione dei documenti cartacei e informatici; counseling delle pazienti);
- nell'attività extra-ambulatoriale, possono effettuare i richiami per l'esecuzione di approfondimenti diagnostici, per la comunicazione delle diagnosi di benignità, per l'inserimento delle pazienti nei percorsi speciali (follow-up; alto rischio familiare), ecc.

## **Dotazione di attrezzature**

Si fa riferimento alla DGR n. 272/2014, già citata, che individua i requisiti minimi in ambito di attrezzature senologiche.

A integrazione di questa, si propone che ciascun ambulatorio ove si effettui diagnostica senologica sia dotato di work-station mammografica dedicata e di un'area per lo svolgimento di ecografie e di procedure di prelievo con ago.

## **Informatizzazione**

Nella diagnostica per immagini, il sistema informatico per la visualizzazione e la gestione delle immagini è rappresentato dal RIS-PACS. Tuttavia, questo tipo di sistemi risultano poco adatti per l'elevata specificità dell'attività di diagnostica senologica, per i seguenti motivi:

- le stazioni di refertazione (WS) fornite non dispongono di protocolli di visualizzazione né di tools hardware (tastierini dedicati) né software che consentano una visualizzazione rapida e accurata delle immagini e il loro confronto con esami precedenti;
- il RIS non consente l'immissione di dati diagnostici strutturati di tipo clinico, diagnostico e gestionale per la produzione di referti strutturati, la gestione dei controlli successivi e la rilevazione dei parametri qualitativi dell'attività.

- Come sta già avvenendo presso ISPRO, si rende quindi necessario l'adattamento di tali sistemi mediante:
- integrazione del RIS nelle WS mammografiche dedicate: ciò è facilmente attuabile e consente l'utilizzo su una sola macchina del RIS e della WS mammografica;
- l'adattamento del software RIS all'attività senologica mediante creazione di una cartella clinica senologica integrata (cioè non esterna al RIS)

Si propone pertanto l'acquisizione a livello regionale di un unico RIS-PACS, ciò che potrebbe anche consentire lo scambio di dati e di immagini inter-aziendale, ove, ovviamente, le norme sulla privacy lo consentano.

Inoltre è auspicabile l'integrazione tra i diversi software attualmente utilizzati in ambito di screening radiologico e di anatomia patologica.

### **Ambulatori differenziati per priorità e per motivo dell'esame**

Un approccio ambulatoriale per priorità e per motivo dell'esame è possibile se, come previsto sopra nelle modalità di accesso, tale differenziazione avvenga in fase di prenotazione.

L'esame delle pazienti per tipologie omogenee (sintomatiche, asintomatiche, follow-up, ecc.) consente l'ottimizzazione delle risorse, con migliore previsione dei tempi di indagine, della tipologia di personale impegnato e delle attrezzature necessarie.

Ad esempio, per le pazienti sintomatiche si possono prevedere tempi d'esame più lunghi e la presenza contemporanea di Medico, TSRM e Infermiere. Per contro, per le mammografie di donne asintomatiche spontanee (nelle realtà in cui non sia stato ancora attuato il loro re-indirizzamento verso lo screening), si può prevedere una loro lettura con modalità analoga a quella dello screening (doppia lettura ed eventuale richiamo telefonico).

Allo scopo di quantificare il numero di ambulatori da predisporre per ogni tipologia di pazienti, è opportuno che ogni Centro di Senologia (Breast Unit) registri per un periodo di circa un mese la "domanda" di esami proveniente dal centro di prenotazione. Ad esempio, se si registrano 120 richieste di donne sintomatiche al mese, si dovrà dare priorità a questo tipo di ambulatori e, a scalare, agli esami di follow-up e alle asintomatiche spontanee.

### **Iter diagnostico**

Tutti gli esami diagnostici dovrebbero essere svolti, tranne eccezioni, in un'unica sede e in un'unica sessione.

A questo scopo, ogni Centro di Senologia deve poter eseguire gli esami clinico-strumentali di base (visita senologica, mammografia, ecografia mammaria, galattografia) e i prelievi con ago eco-guidati (esame citologico su ago-aspirato; esame istologico su microbiopsia; localizzazione pre-operatoria eco-guidata).

Nelle realtà in cui non sia possibile effettuare ulteriori esami diagnostici (prelievi con ago stereo-guidati; localizzazione pre-operatoria stereo-guidata; RM mammaria; ecc.), è necessario stipulare accordi preventivi con strutture in grado di eseguire tali esami.

La successione delle metodiche diagnostiche va compiuta con criteri che rispettino le Raccomandazioni Cliniche ITT e tenendo conto della loro efficacia ed efficienza.

L'iter diagnostico deve comprendere la comunicazione della diagnosi alle donne operande da parte del Radiologo e, quando necessario, lo svolgimento delle procedure peri-operatorie (localizzazione eco-guidata o stereo-guidata delle lesioni non palpabili; radiografia del pezzo operatorio).

Nei casi risultati positivi per lesione neoplastica maligna o che, comunque, necessitino di terapia, il Radiologo deve offrire uno sbocco terapeutico e partecipare attivamente al consulto interdisciplinare per contribuire alle decisioni sul trattamento. Sarà cura del radiologo, comunicata la diagnosi, produrre la ricetta dematerializzata (Decreto MEF/2011) per l'invio della persona assistita alla valutazione multidisciplinare del Centro Senologico di riferimento.

La diagnostica senologica deve mirare a fornire iter diagnostici brevi e conclusivi. A questo scopo, si evidenziano qui di seguito alcuni punti delle Raccomandazioni Regionali ITT, la cui osservanza può facilitare un PDTA efficace ed efficiente:

- È opportuno limitare la RM mammaria ai soli casi per i quali vi siano precise indicazioni. In particolare, la RM non può essere considerata un esame sostitutivo del prelievo ago-biottico. È necessario altresì identificare in ambito regionale i centri diagnostici in grado di effettuare prelievi agobiottici RM-guidati nel caso di lesioni apprezzabili solo con RM.
- Per l'esame citologico su ago-aspirato eco-guidato, è necessario, per ogni centro diagnostico, verificare la percentuale di prelievi inadeguati (C1) e dubbi (C3). Le Linee Guida Europee sulla Assicurazione di Qualità dello screening mammografico, Quarta Edizione, propongono, in particolare, il monitoraggio del tasso di inadeguati. Relativamente agli standard si individuano due modalità di calcolo: quando valutato su tutte le lesioni si riconosce un valore accettabile  $<25\%$  e desiderabile  $<15\%$ , quando calcolato sulle lesioni che risulteranno cancro lo standard accettabile di è  $<10\%$  e desiderabile  $<5\%$
- È da evitare il ricorso a tecniche diagnostiche di non provata utilità nella caratterizzazione delle lesioni mammarie (elastosonografia; eco-color-Doppler, ecc.).
- Il consiglio di controlli a breve distanza di tempo non deve sostituire il prelievo agobiottico e andrebbe limitato alle sole lesioni con produttività inferiore al 3%.
- Le pazienti operande per neoplasia maligna devono ottenere una diagnosi pre-operatoria citologica o, preferibilmente, microbiottica positiva (C5/B5). Relativamente a questo indicatore le Linee Guida Europee sulla Assicurazione di Qualità dello screening mammografico, Quarta Edizione-2006, propongono i seguenti standard: accettabile  $>70\%$  e desiderabile  $>90\%$ . Il completamento dell'iter diagnostico è da considerarsi concluso con il raggiungimento della diagnosi pre-operatoria positiva e non è pertanto opportuno procedere, in fase pre-operatoria, alla ripetizione degli esami diagnostici già effettuati.

Infine, il referto diagnostico deve essere redatto in maniera chiara e riportare sia il motivo dell'esame che le conclusioni diagnostiche.

#### **4. DIAGNOSTICA CITOLOGICA/ISTOPATOLOGICA**

L'inquadramento diagnostico della patologia mammaria mediante procedure minimamente invasive con ago è propedeutico alla corretta programmazione del trattamento terapeutico.

Fino a qualche anno fa l'agoaspirato con ago sottile (**Fine NeedleAspiration - FNA**), coadiuvato da un quadro clinico e strumentale, ha rappresentato una procedura di semplice e rapida esecuzione, ben tollerata dalla paziente, a basso costo, permettendo una diagnosi accurata nella maggior parte delle lesioni mammarie "sintomatiche".

La diffusione dello screening mammografico, portando alla individuazione di un ampio spettro di lesioni mammarie screen detected, ha determinato la necessità di introdurre nuove procedure minimamente invasive con ago (**MinimalInvasive Biopsy - MIB**) idonee ad ottenere frustoli tissutali sui quali poter effettuare una diagnosi istologica anziché citologica; questo ha determinato una maggiore specificità e sensibilità diagnostica.

Gli aghi di maggior calibro, rispetto a quelli della FNA, utilizzati nella MIB, consentono di ottenere frustoli tissutali (**NeedleCore Biopsy - NCB**), possono inoltre essere supportati da procedure automatizzate e informatizzate (**VacuumAssistedBreastBiopsy - VABB**). Tali metodiche hanno consentito di ridurre gli esami inadeguati, di effettuare una diagnosi istologica di benignità nella maggior parte delle lesioni proliferative mammarie, di chiarire il substrato patologico delle microcalcificazioni e, nell'ambito delle neoplasie maligne, la possibilità di differenziare le forme preinvasive da quelle invasive e su queste ultime di poter effettuare il profilo biologico con metodica immunoistochimica in caso di chemioterapia neoadiuvante.

##### **Requisiti specifici per la effettuazione del profilo biologico su MIB in caso di carcinoma invasivo da sottoporre a trattamento neoadiuvante:**

Per una accurata valutazione del profilo biologico è opportuno che vengano prelevati più frustoli in aree diverse della neoplasia (dati della letteratura supportano il prelievo di almeno sei frustoli), in particolare in caso di neoplasia di grosse dimensioni .

Qualora il trattamento neoadiuvante venga deciso dopo il risultato istologico della MIB e si abbia a disposizione un solo frustolo, in considerazione della eterogeneità tumorale, va ripetuta la MIB al fine di ottenere frustoli multipli della neoplasia per una maggiore accuratezza della caratterizzazione biologica.

##### **Diagnosi istopatologica su campione chirurgico**

Nel referto istopatologico devono essere riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico-predittivo della neoplasia

##### **per le neoplasie INVASIVE:**

- Diametro massimo
- Istotipo sec. WHO 2019
- Grado istologico sec. Elston-Ellis
- Molteplicità tumorale

- Carcinoma duttale in situ (CDIS) peritumorale; segnalare la presenza di una estesa componente intraduttale (quando CDIS >25%);
- Invasione vascolare
- ER, PgR, Ki67 e stato di HER2
- Stato dei margini
- TNM patologico

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR, Ki-67 e dello stato di HER2 dopo trattamento neoadiuvante, questi parametri devono essere determinati nuovamente sulla neoplasia invasiva in caso di risposta parziale o di non risposta .

**per le neoplasie IN SITU-CDIS:**

- Diametro massimo
- Grado nucleare
- Tipo architetturale sec. WHO 2019
- Presenza o assenza di necrosi (presente centrale tipo comedo; presente focale)
- Molteplicità tumorale
- ER e PgR
- Stato dei margini
- TNM patologico

**Procedure per la diagnosi istopatologica su campione chirurgico**

**Modalità di invio del campione chirurgico**

Per ottenere un adeguato orientamento il chirurgo deve posizionare dei punti di repere (numero e sede: la metodologia viene concordata con il patologo) ed in caso di assenza di exeresi cutanea deve inoltre indicare il margine superficiale (noto come versante cutaneo).

Per quanto concerne l'esame macroscopico ed il campionamento si rimanda alle linee guida nazionali (GIPaM, Senonetwork) ed internazionali

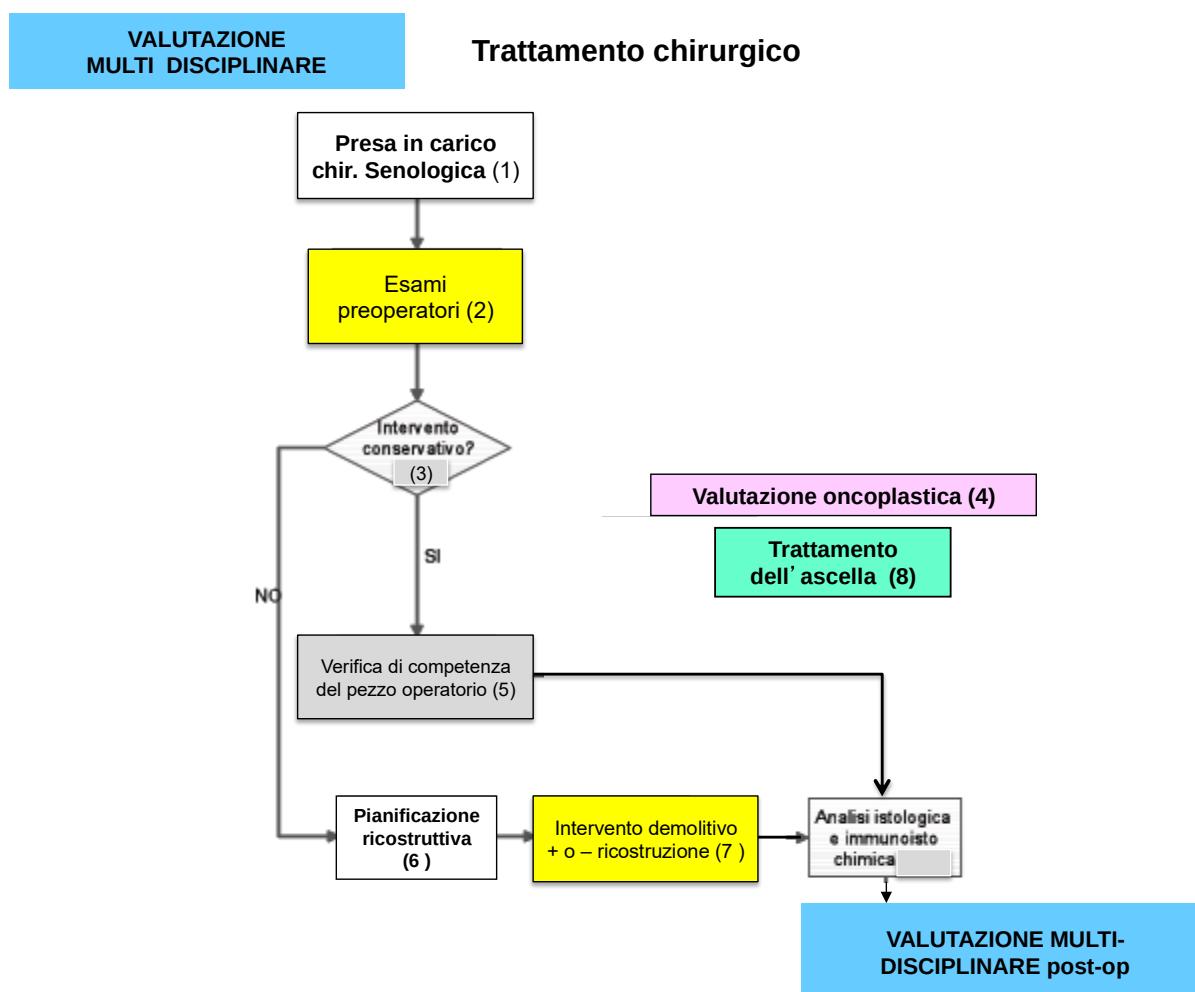
## 5. TRATTAMENTO CHIRURGICO

### GOM preoperatorio

Ogni caso con sospetta o confermata diagnosi cito-istologica di carcinoma mammario deve essere discusso in un contesto multidisciplinare nell'ambito del GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) dove verrà stabilito il percorso di cura di ogni singolo caso (vedere *flow-chart* n. 6).

In casi di particolare complessità possono essere discusse anche le lesioni B3

Flow-chart n. 6: Definizione percorso chirurgico



### Note

1. Presa in carico dal chirurgo senologo: Le pazienti con neoplasia operabile in prima istanza saranno prese in carico dal chirurgo di riferimento per tutto il periodo riguardante l'intervento. Il primo incontro avviene nell'ambito della **Visita senologica** in cui il chirurgo esamina la paziente, revisiona la documentazione, condivide la decisione chirurgica (modi e tempi dell'intervento da eseguire e possibili setting di esecuzione dell'intervento: ambulatoriale, day surgery e ricovero ordinario). Nella visita, o se necessario in visite successive, il chirurgo spiega i dettagli, i benefici attesi e i rischi potenziali connessi all'intervento tenendo anche conto delle aspettative della paziente e dei suoi desideri.

Se la paziente accetta la proposta chirurgica:

- viene concordata la data dell'intervento
  - viene rilasciata alla paziente una relazione clinica per il Medico Curante con il programma chirurgico.
  - viene firmato il consenso informato.
  - la paziente viene inserita in lista d'attesa
  - si programmano esami di preospedalizzazione
  - viene verificata o predisposta marcatura per le lesioni non palpabili
- la paziente deve essere operata entro 30 gg dall'inserimento in lista d'attesa

2. Esami preparatori: Prima dell'intervento: ECG, RX torace, esami emato-chimici, visita anestesiológica, eventuale visita integrata oncoplastica
  - Per la stadiazione vedi NOTA 2 capitolo 7
  - Per consulenza genetica vedi capitolo 2
  - Per preservazione fertilità vedi capitolo 10.4
  - Per consulenza psiconcologica vedi capitolo 10.1
  - Per consulenza fisiatrica vedi capitolo 5
3. Intervento conservativo: La chirurgia conservativa è la prima scelta nel trattamento del tumore iniziale della mammella. Una chirurgia di tipo conservativo deve essere preferita ogniqualevolta il rapporto tra volume da sottoporre ad exeresi e volume mammario sia favorevole ad ottenere il controllo locale della malattia (margini liberi) ed un buon risultato funzionale ed estetico, oppure qualora sia indicato un intervento a minor impatto anestesiológico. Non devono sussistere controindicazioni alla radioterapia che da protocollo segue sempre un intervento conservativo

Procedure chirurgiche conservative:

- a) Resezione mammaria limitata (biopsia/tumorectomia) Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.
  - b) Ampia exeresi Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano.
  - c) Quadrantectomia Asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale. L'intervento chirurgico conservativo per carcinoma mammario (DCIS-Infiltrante) richiede il posizionamento di clips radio-opache nel letto tumorale per consentire un corretto trattamento radioterapico.
4. Valutazione oncoplastica: Alle pazienti deve essere garantito un approccio integrato fra concetti di chirurgia oncologica e plastica in modo da offrire il trattamento chirurgico più adeguato con un risultato cosmetico ottimale. La Ricostruzione mammaria può essere eseguita sia dopo chirurgia conservativa (rimodellamento) che dopo chirurgia demolitiva. Oggi è parte integrante del percorso terapeutico della paziente. Può essere eseguita dai



chirurghi oncologi con esperienza di chirurgia mammaria ricostruttiva e/o dai chirurghi plastici.

#### 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 dermo-ghiandolari di scorrimento.
  - 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).
  - In tali casi la mammella controlaterale potrà essere sottoposta allo stesso trattamento o ad una mastoplastica di simmetria (mastoplastica riduttiva o mastopessi).
5. Verifica competenza pezzo operatorio: Nel caso di lesioni non palpabili, alla localizzazione preoperatoria deve seguire Rx intraoperatoria in due proiezioni del pezzo, chiuso e correttamente orientato secondo protocolli condivisi scritti da ogni gruppo di lavoro. L'ecografia intra-operatoria va considerata in caso di lesioni visibili solo ecograficamente.
6. Chirurgia demolitiva: Nessun intervento chirurgico è giustificato senza che prima la paziente sia stata sottoposta ad un adeguato iter diagnostico preferibilmente in strutture "dedicate". 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 sfavorevole per un buon risultato cosmetico), dalla presenza di tumori multicentrici, controindicazioni alla radioterapia, dal volere della paziente, da pregressa chirurgia mammaria o accertata suscettibilità genetica.

#### Procedure chirurgiche:

- a) Mastectomia semplice. Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.
  - b) Mastectomia con asportazione di uno (Patey) od entrambi i muscoli pettorali (Halsted)
  - c) Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.
  - d) Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo
  - e) In mammelle di volume maggiore si rende necessaria una riduzione del mantello cutaneo (skin reducing mastectomy) con cicatrice finale a T rovesciata
7. Ricostruzione mammaria: 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, protesi, membrane biologiche e reti sintetiche, da realizzarsi in uno o due tempi chirurgici,
  - La ricostruzione con tessuti autologhi quali lembi muscolari, muscolo cutanei o fascio cutanei ed innesti di tessuto adiposo,

- Interventi di ricostruzione del complesso areola- capezzolo e di adeguamento della mammella sana contro laterale.
- Utilizzo di lipofilling per correzioni cosmetiche

È comunque indispensabile che le Pazienti siano correttamente informate sulle differenti opzioni terapeutiche, con particolare riferimento alle tecniche ricostruttive, e ciò è possibile solo attraverso una stretta collaborazione nell'ambito di un contesto multidisciplinare, che non può prescindere dalla valutazione del rischio di recidiva locale/sistemico e della eventuale indicazione al trattamento radioterapico (e quindi possibili sequele).

#### Considerazioni su Ricostruzione mammaria dopo mastectomia

- La ricostruzione mammaria dopo mastectomia può essere eseguita con tessuti autologhi con protesi, o con la combinazione tra tessuto autologo e protesi.
- Spazio sempre crescente sta incontrando la ricostruzione protesica con impiego di matrici biologiche o sintetiche. Queste matrici possono consentire ricostruzioni con risparmio completo del muscolo grande pettorale e serrato o possono prevedere l'utilizzo del solo grande pettorale con le matrici impiegate per completare la parte infero laterale della tasca protesica.
- Alcune di queste matrici possono essere impiegate anche con espansori tissutali sia con tecnica dual plane che con tecnica prepettorale.
- In tali casi la mammella controlaterale potrà essere sottoposta allo stesso trattamento o ad una mastoplastica di simmetria (mastoplastica riduttiva o mastopessi).
- L'innesto di tessuto adiposo può permettere di completare le ricostruzioni eseguite sia con tessuto autologo che con tessuto eterologo ed in casi selezionati può consentire una ricostruzione completa della mammella.

#### 8. Trattamento dell'ascella:

##### Biopsia del linfonodo sentinella

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 o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo. La ricerca del linfonodo sentinella viene fatta prescindendo dal tipo di intervento. Viene generalmente eseguita contestualmente all'intervento (unico tempo chirurgico). L'imaging scintigrafico per la ricerca del linfonodo sentinella precede l'intervento e consente una migliore definizione dell'area di drenaggio, fornendo al chirurgo informazioni utili circa la regione da esplorare. Viene eseguito di solito il giorno stesso dell'intervento secondo procedure condivise. Le metodiche ritenute valide per l'identificazione del linfonodo sentinella prevedono:

- Utilizzo del colorante vitale
- Uso di un tracciante radioattivo
- Combinazione delle due metodiche

Il colorante vitale viene iniettato per via subdermica e/o peritumorale al momento dell'induzione dell'anestesia.

I coloranti attualmente in uso sono:

- Patent-V-Blue (visualizzazione diretta in ascella)
- Verde di indocianina (visualizzazione su video dopo irradiazione con raggi 760 nm)

Le procedure associate sono:

1. Imaging linfo-scintigrafico pre-operatorio, sia con modalità planare che con eventuale tecnica SPECT/TC.
2. Ricerca radioguidata intraoperatoria del linfonodo/i sentinella (raccomandato asportare inoltre tutti i linfonodi radioattivi con radioattività  $\geq 10\%$  del linfonodo sentinella più "caldo" – cut off al 10% -)
3. Esame istologico secondo protocolli condivisi.

In caso di più di una micrometastasi, la decisione se procedere alla dissezione ascellare va discussa caso per caso tenendo conto anche delle caratteristiche biologiche della neoplasia. In caso di lesione in situ la ricerca del linfonodo è raccomandato solo in casi ad alto rischio o quando la paziente è candidata a mastectomia.

#### Linfoadenectomia ascellare

La linfoadenectomia ascellare è l'asportazione dei linfonodi del cavo e qualora indicata deve comprendere dieci o più linfonodi. Le indicazioni sono:

- Linfonodo sentinella non identificato
- Linfonodi positivi alla FNAC, NCB ecoguidate
- Linfonodo sentinella metastatico(\*)
- Carcinoma infiammatorio

(\*) Per micrometastasi nel linfonodo sentinella o per tumori T1 o T2 con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi se viene effettuato un intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia sulla mammella, quando non è stata effettuata una chemioterapia neoadiuvante, la dissezione ascellare può essere omessa. Queste indicazioni derivano da Linee Guida ASCO, non ancora ufficialmente recepite in Italia. Si ribadisce la necessità di discutere ogni singolo caso in ambito multidisciplinare al fine di personalizzare ogni decisione terapeutica.

## MISURE STRAORDINARIE IN CASO DI PANDEMIA

### GOM preoperatorio

Rimane indicazione alla discussione di tutti i casi con sospetta o confermata diagnosi cito-istologica di carcinoma mammario.

Necessaria attivazione della modalità videoconferenza per tutto il team di professionisti (in accordo con disposizioni della direzione aziendale soprattutto in relazione a problematiche inerenti la privacy)

#### ▪ Esami preparatori

Le pazienti vengono regolarmente convocate per la comunicazione della diagnosi definitiva e per la discussione e condivisione della scelta terapeutica. Per farlo, in tutela della sicurezza delle utenti e dei professionisti, si applicano le modalità previste dalle Direzioni Sanitarie Aziendali.

In particolare:

- alla comunicazione della data dell'appuntamento, si esegue un preliminare triage telefonico, per accertarsi che l'utente non abbia sintomi sospetti per infezione da coronavirus;
- l'accesso all'ambulatorio è preceduto da uno screening sui pazienti, a cui viene somministrata una piccola intervista, al fine di creare un filtro in grado di individuare gli eventuali soggetti con una sintomatologia sospetta o un potenziale rischio di essere venuto a contatto con situazioni o persone contagiate.
- Al riscontro di sintomatologia più o meno importante o condizione di rischio viene attivato il protocollo di gestione aziendale "Gestione dei potenziali casi di Coronavirus COVID19";
- gli appuntamenti vengono dilazionati in modo da ridurre il più possibile gli assembramenti nelle sale d'attesa;
- gli utenti vengono invitati a presentarsi con un solo accompagnatore, che non potrà sostare nelle sale di attesa, dovrà attendere nei corridoi e raggiungere l'assistito nell'ambulatorio solo al momento del colloquio.

Per chi ha firmato liberatoria aziendale e' possibile effettuare la comunicazione in videoconferenza.

#### ▪ Chirurgia Oncologica

L'ambito chirurgico è stato fortemente coinvolto dalla riorganizzazione imposta dalla emergenza provocata dal Sars Covid2.

Le sale operatorie sono state ridotte e pur essendo la chirurgia oncologica l'unica chirurgia di elezione (non urgente) attiva.

Necessaria una accurata pianificazione per utilizzare al meglio gli spazi operatori; (es: quando possibile terapia medica-endocrina neoadiuvante).

Le tempistiche di attesa vengono definite in rapporto alla urgenza determinata dalla diagnosi istologica, dalla aggressività e dallo stadio del tumore, e valutando la sicurezza di eventuali rinvii.

Tutte le donne in programmazione chirurgica vengono sottoposte al tampone orofaringeo.

#### ▪ Chirurgia Ricostruttiva

Sono stati sospesi e rinviati del tempo necessario ad uscire dall'emergenza, tutti gli interventi ricostruttivi, a meno che non si svolgano in un unico tempo con la chirurgia demolitiva oncologica. Saranno riprogrammati appena in accordo con direttive aziendali.

## **Riabilitazione - Continuità Ospedale Territorio**

Prima della dimissione deve essere programmata l'attivazione del ciclo di medicazioni necessarie, di una visita Fisiatrica tempestiva, attraverso un percorso dedicato, e consegnato un opuscolo, per informare le pazienti sulle possibili strategie di recupero funzionale e prevenzione degli esiti (Linfedema) e con le indicazioni relative alle sedi Riabilitative delle Strutture Territoriali di riferimento, soprattutto per le pazienti sottoposte a linfadenectomia ascellare

La riabilitazione risulta fondamentale anche per il trattamento delle complicanze e degli esiti tardivi della malattia.

Deve essere anche valutata l'opportunità di un trattamento di medicina integrata per eventuali sintomi post-chirurgici quali dolore della spalla, del torace (post inserimento espansore), del linfedema e delle cicatrici nonché consegnata una brochure informativa su tale offerta terapeutica.

## 6. LA RADIOTERAPIA

### Appropriatezza organizzativa

#### 1) Tempi di Attesa (timing radioterapia):

È auspicabile iniziare la radioterapia (RT) postoperatoria entro le 20 settimane dalla chirurgia, in caso di non indicazione a chemioterapia adiuvante. In caso di indicazione a chemioterapia sistemica adiuvante, il trattamento è generalmente sequenziale e dovrebbe essere iniziato entro 8-10 settimane dal termine del trattamento sistemico; è particolarmente importante rispettare tale limite nelle pazienti sottoposte a terapia sistemica primaria e successiva chirurgia, sebbene il rispetto di tale tempistica possa talvolta essere compromessa complicazioni post chirurgia.

#### 2) Accesso al Centro di Radioterapia:

Le modalità di accesso ai centri di Radioterapia Oncologica possono avvenire tramite GOM, richiesta del MMG, accesso diretto del paziente, ovvero tramite prenotazione CUP (solo in alcuni centri). Dopo la prima visita oncologica radioterapica, la paziente viene inserita nella lista di programmazione del centro ed avviata alla procedura di simulazione e, con timing diverso a seconda dei centri, all'approvazione del piano di cura personalizzato ed all'inizio del trattamento. Il piano di cura personalizzato terrà conto anche dell'utilizzo del trattamento di medicina integrata per contenere gli effetti avversi della radioterapia quali mucosite, xerostomia e radiodermite. Ciascuna di queste fasi prevede il coinvolgimento di diverse figure professionali indispensabili in ogni centro di Radioterapia e prevede l'uso di Acceleratori Lineari.

Ambiente Lavorativo	Personale coinvolto
Accettazione Radioterapia	Infermieri, Oss, Personale amministrativo
Ambulatorio	Medico*, Infermiere professionale
TC Simulazione	TSRM, Medico*
Treatment Planning (TPS)	Fisico medico, TSRM, Medico*
Sala di Terapia	OSS, TSRM, Medico*, Fisico medico (trattamenti complessi)

\* *Medico Oncologo Radioterapista Clinico con Expertise*

#### 3) Personale:

L'attività della Radioterapia Senologica richiede una elevata specializzazione a tutti i livelli e necessita di personale dedicato alla patologia almeno per una parte della giornata lavorativa (Medici, TSRM, Infermieri, Fisici medici, etc.); i medici oncologi radioterapisti devono essere almeno due, con esperienza specifica per la patologia senologica per ogni centro. Necessita quindi anche di un aggiornamento continuo per garantire qualità delle prestazioni.

**4) Le risorse strumentali** del servizio di radioterapia devono includere, anche funzionalmente, almeno:

- 2 unità di trattamento di megavoltaggio;
- TC-simulatore;
- un sistema di pianificazione per trattamenti conformazionali 3D;
- sistemi di immobilizzazione a garanzia di un posizionamento corretto e riproducibile;
- un sistema di recording e reporting dei trattamenti radianti effettuati;
- un sistema di verifica del posizionamento mediante acquisizione di immagini in corso di trattamento.

## **Appropriatezza Clinica**

### **Chirurgia Upfront**

- **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

La RT sulla mammella residua (*wholebreastirradiation*, WBI) è indicata sia per la maggior parte delle forme invasive ed in situ (DCIS) di tumore della mammella.

Il trattamento radioterapico limitato al letto operatorio (*partialbreastirradiation*, PBI) può rappresentare una valida alternativa alla radioterapia WBI in un gruppo selezionato di pazienti affetti da neoplasia mammaria a basso rischio di recidiva. Per la selezione delle pazienti è consigliato seguire le raccomandazioni della Società Europea (ESTRO) ed Americana (ASTRO) di radioterapia oncologica.

Sia nelle forme infiltranti che DCIS, il frazionamento dovrebbe preferibilmente essere moderatamente ipofrazionato. L'ipofrazionamento moderato ha dimostrato un tasso significativamente inferiore di tossicità acuta e cronica ed un controllo di malattia equivalente al frazionamento convenzionale.

L'emergenza pandemica COVID-19 in associazione alle evidenze scientifiche di livello-1, dovrebbe ancor più velocizzare l'adozione dell'ipofrazionamento moderato in tutte le pazienti candidate a ricevere un trattamento sul corpo mammario residuo.

Il sovradosaggio sul letto operatorio (boost) può essere omesso in pazienti a basso rischio di recidiva; viceversa, qualora si riscontrino margini di sezione chirurgica close/positivi e venga escluso un ampliamento, la dose boost prescritta deve essere >10Gy (o equivalente biologico a frazionamento convenzionale). Il boost in caso di margini close (<2 mm se DCIS; <1 mm se invasivo) non è equivalente all'ampliamento chirurgico dei margini in termini di controllo locale di malattia, l'opzione chirurgica è pertanto da preferire laddove fattibile e dopo discussione multidisciplinare.

- **Radioterapia dopo mastectomia**

La RT su parete con o senza espansore/protesi ed indipendentemente dalla strategia ricostruttiva è fortemente raccomandata se stadio  $\geq pT3$  e indicata se  $\geq pN2a$ . La RT su parete e stazioni linfonodali può essere valutata anche nelle pazienti in stadio  $pT1-2$  e  $pN1$  se coesistono più fattori di rischio

sfavorevoli (i.e. giovane età, T  $\geq$ 3.5-4 cm, G3, LVI+, ER-), dopo discussione multidisciplinare ed attenta valutazione dei rischi benefici. Il volume di irradiazione includerà sempre la parete toracica  $\pm$  le stazioni di drenaggio linfonodale di III° e IV° livello (laddove sia stata eseguita una dissezione ascellare di I-II livello). Può essere utilizzato indistintamente frazionamento convenzionale o ipofrazionamento moderato.

- **Drenaggi linfonodali**

La RT delle stazioni linfonodali di III° e IV° livello è indicata indipendentemente dal tipo di chirurgia (conservativa o radicale), se stadio  $\geq$ pN2a. Per quanto riguarda invece l'irradiazione aggiuntiva della catena mammaria interna (*internalmammarynodes*, IMN), il trattamento RT deve essere valutato attentamente dall'oncologo radioterapista ed effettuato in casi selezionati dopo valutazione dei rischi/benefici. Per quanto riguarda l'irradiazione dei drenaggi di I° e II° livello questa è da riservare, al di fuori di studi clinici, a quelle situazioni in cui non sia indicata la dissezione ascellare (*axillarylymphnode dissection*, ALND), e ci sia indicazione ad una terapia locale ascellare. Numerosi studi fase 3 controllati sono in corso per chiarire la necessità di una terapia locoregionale sulla regione ascellare nei pazienti pN1. I due studi randomizzati Z0011 (856 pazienti) ed AMAROS (1400 pazienti BLS+) avevano reclutato tutte pazienti con basso carico di malattia (cT1-2cN0) prevalentemente con caratteristiche biologiche favorevoli (80% del totale, T1; ER+; 40% micrometastasi; 20% RT su drenaggi in violazione da protocollo)

### **Chirurgia dopo terapia primaria**

#### **Radioterapia dopo terapia sistemica primaria (*primarysystemictherapy*, PST)**

- **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

La RT sulla mammella residua WBI è indicata indipendentemente dalla risposta al trattamento chemioterapico completa o parziale; la PBI è attualmente controindicata dopo PST.

- **Radioterapia dopo mastectomia**

La RT su parete con o senza espansore/protesi ed indipendentemente dalla strategia ricostruttiva è indicata se  $\geq$ cT3 oppure se  $\geq$ ypT3. Se cT1-cT2 multifocale può essere presa in considerazione la RT su parete se esistono fattori di rischio sfavorevoli, dopo discussione multidisciplinare ed attenta valutazione dei rischi benefici. Negli stadi clinici III° (**EBCCTG Lancet 2014**), indipendentemente dalla risposta ai trattamenti PST, insieme alla parete toracica si irradiano anche i drenaggi di III e IV livello.

- **Radioterapia dei drenaggi linfonodali**

Le indicazioni a RT sui drenaggi linfonodali dovranno tenere conto dello stadio di malattia iniziale e patologico dopo PST, della risposta al trattamento chemioterapico, e dei fattori di rischio. I livelli III e IV linfonodali devono essere irradiati negli stadi clinici III ( $\geq$ cT3N1;  $\geq$ cT2N2) insieme a parete o corpo mammario, indipendentemente dalla risposta al trattamento sistemico.

***Se cN0 e ypN0***

non indicazione a RT sui drenaggi linfonodali



***Se cN1 e ypN0*** valutare se estendere la RT ai drenaggi linfonodali (III e IV livello) in base a stadio iniziale e fattori di rischio (età, dimensioni T, stato recettoriale ormonale, LVI, grading). In caso di cN1 e ypN0 dopo solo BLS, si può considerare radioterapia su I-II livello ascellare.

***Se cN1 e ypN+*** considerare RT sui drenaggi di III° e IV° livello

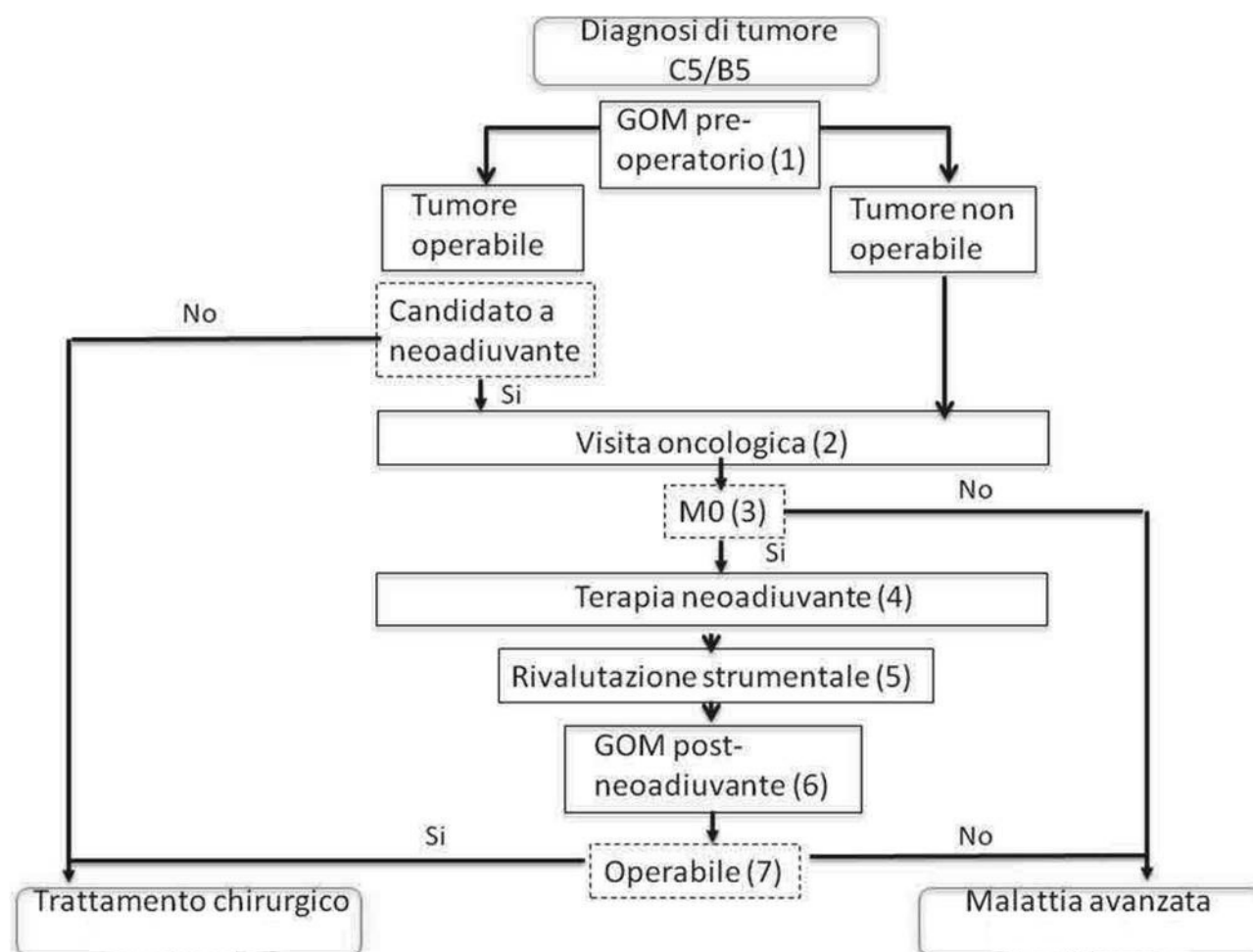
Per quanto riguarda l'irradiazione aggiuntiva della catena mammaria interna IMN, gli studi randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della DFS nelle pazienti ad alto rischio (pT3-pT4, N+, quadranti mediali) ma non della OS. Quindi la RT delle IMN deve essere valutata attentamente ed effettuata in casi selezionati.

## 7. TERAPIA SISTEMICA

- Terapia neoadiuvante
- Terapia adiuvante

Valutazione preoperatoria/Terapia neoadiuvante

Flow-chart n.7: percorso dei casi valutati in sede GOM relativamente all'indicazione a terapia neoadiuvante



### Il gruppo oncologico multi-disciplinare (GOM)

Un appropriata gestione del malato oncologico non può prescindere da un approccio multiprofessionale e multidisciplinare al paziente. Al paziente affetto da neoplasia va assicurata una presa in carico globale fin dall'inizio del percorso terapeutico, con il contributo di tutti gli specialisti interessati alle diverse problematiche connesse alla malattia, al fine di garantire un piano personalizzato di intervento integrato. Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) è costituito dai membri del core team del centro di senologia: radiologo, chirurgo senologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, infermiere case manager, data entry. A queste figure, a seconda delle necessità, si devono affiancare altre professionalità ie: chirurgo plastico, psico-oncologa, genetista, medico nucleare, fisioterapista, medico di medicina integrata (agopuntore, fitoterapeuta, omeopata),

etc. Tutti i membri del core team devono partecipare al GOM, momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare prechirurgica (GOM pre-chirurgico) e postoperatoria (GOM post-chirurgico) del caso e la formulazione della strategia diagnostico- terapeutica. [raccomandazioni EUSOMA “The requirements of a specialist breast centre” 2020]

Secondo la DGRT 32 del 14.1.2019 e nello specifico al suo allegato A nella sezione “Composizione generale del GOM” in tutti i GOM devono obbligatoriamente essere presenti almeno i seguenti specialisti:

- Chirurgo generale o specialista esperto nella relativa patologia
- Oncologo Medico
- Oncologo Radioterapista
- Specialista in Diagnostica per immagini
- Anatomo Patologo
- Ginecologo

La frequenza del GOM e' di regola settimanale.

Una relazione contenente le caratteristiche clinico-patologiche del paziente e la decisione multidisciplinare deve essere completata alla fine di ogni GOM. Tale relazione deve identificare anche il professionista che sarà responsabile della successiva presa in carico del paziente, ie. chirurgo, oncologo medico, etc. Qualora nel centro di senologia fossero attivi dei protocolli clinici, l'eleggibilità del paziente allo studio dovrebbe essere segnalata nella relazione. La relazione GOM deve essere conservata nella documentazione clinica.

#### Note

1. GOM preoperatorio: Tutte le nuove diagnosi di tumore mammario vengono portate in discussione. In tale sede si valuta l'operabilità del tumore.
  - a) In tumori operabili si valuta l'indicazione alla chirurgia come primo approccio o, qualora sussistano le indicazioni previste dalle linee guida, l'indicazione a una terapia sistemica primaria (neoadiuvante). In caso di indicazione a chirurgia si definisce l'approccio terapeutico ie. intervento conservativo o demolitivo e il paziente viene affidato al chirurgo senologo. In questa fase si valuterà anche l'opportunità di ricorrere al trattamento di medicina complementare integrata pre- e intraoperatoria per la riduzione del dolore, della nausea e del vomito e delle complicanze postoperatorie quali edemi ed ecchimosi.
  - b) I tumori non operabili sono direttamente candidati a terapia neoadiuvante. Per i pazienti candidati a terapia sistemica primaria viene richiesta una stadiazione strumentale (vedi nota 3) e fissata una prima visita oncologica.
  - c) In sede GOM viene valutata la necessità di counseling oncogenetico e la tempistica della risposta, di consulenza psicooncologica e di preservazione della fertilità in donne in premenopausa candidate a terapia potenzialmente gonadotossica. Le pazienti desiderose di attuare possibili interventi di preservazione della fertilità devono essere inviate per counselling presso un centro specializzato per la fertilità. Una consulenza nutrizionale e di stili di vita viene richiesta se il servizio è disponibile presso il centro di senologia.

2. Prima visita oncologica: Viene fissata direttamente in sede GOM preferenzialmente entro una settimana dalla discussione multidisciplinare. Al paziente viene presentata la proposta terapeutica formulata in sede GOM che comprende anche il ricorso alla medicina complementare integrata per il trattamento degli affetti avversi della chemioterapia quali nausea, vomito e astenia. In caso di accettazione, si fissa appuntamento in ambulatorio per l'inizio della terapia con esito della stadiazione, se non disponibile al momento della prima visita. Qualora in sede di prima visita si rendesse necessario una modifica della decisione GOM, i motivi di tale modifica devono essere riportati nella cartella clinica. Una relazione che contenga sia la relazione GOM che eventuali modifiche a questa deve essere consegnata al paziente al termine della visita con indicazione a condividerla con il MMG e conservata nella documentazione clinica.
3. La stadiazione strumentale (TAC torace-addome, scintigrafia ossea) deve essere eseguita prima della terapia neoadiuvante per escludere la presenza di metastasi (M0). L'indicazione ad eseguire esami più approfonditi come PET viene decisa in sede di valutazione GOM. Gli esami strumentali previsti per la stadiazione vengono prescritti e prenotati attraverso il CORD dedicato
4. Terapia sistemica primaria (neoadiuvante): è la terapia sistemica (chemioterapia, anticorpi monoclonali anti HER2, ormonoterapia) che si pratica prima dell'intervento chirurgico. Indispensabili per la proposta di terapia neoadiuvante è la diagnosi istologica completa di profilo biologico che deve comprendere lo stato dei recettori ormonali (estrogeni e progesterone), lo stato di HER2 e la determinazione dell'indice proliferativo (Ki-67/MIB-1). Per la diagnosi è necessaria almeno una core/cm di tumore (in caso di tumori > 2 cm i prelievi vanno eseguiti in aree diverse del tumore). Qualora la decisione sul trattamento NAC venga deciso dopo l'esito istologico della *core-biopsy* diagnostica su un unico frustolo, occorre se possibile ripetere i prelievi prima del trattamento per conservare più materiale a disposizione per eventuali ulteriori indagini.  
Obiettivi della terapia neoadiuvante sono:
  - a) Rendere operabili pazienti che al momento della diagnosi non lo sono
  - b) Rendere operabili con chirurgia conservativa pazienti che al momento della diagnosi dovrebbero subire la mastectomia
  - c) Anticipare una terapia sistemica in pazienti con tumori a biologia aggressiva e dimensioni superiori a 1 cm o con linfonodi positivi e comunque candidati a chemioterapia adiuvante. Prima dell'inizio del trattamento deve essere posizionato un repere che consente di localizzare la sede di malattia; tale opzione è fondamentale nei casi in cui la paziente dovesse ottenere una risposta completa al trattamento.In caso di chemioterapia neoadiuvante è consigliabile fare tutta la chemioterapia prima dell'intervento. Al di fuori di studi clinici la terapia neoadiuvante ha una durata variabile tra 12 – 24 settimane.  
L'ormonoterapia adiuvante viene di regola proseguita per 4-6 mesi. In casi selezionati ie. pazienti con tumori HR+ che per comorbidità hanno una breve aspettativa di vita e/o

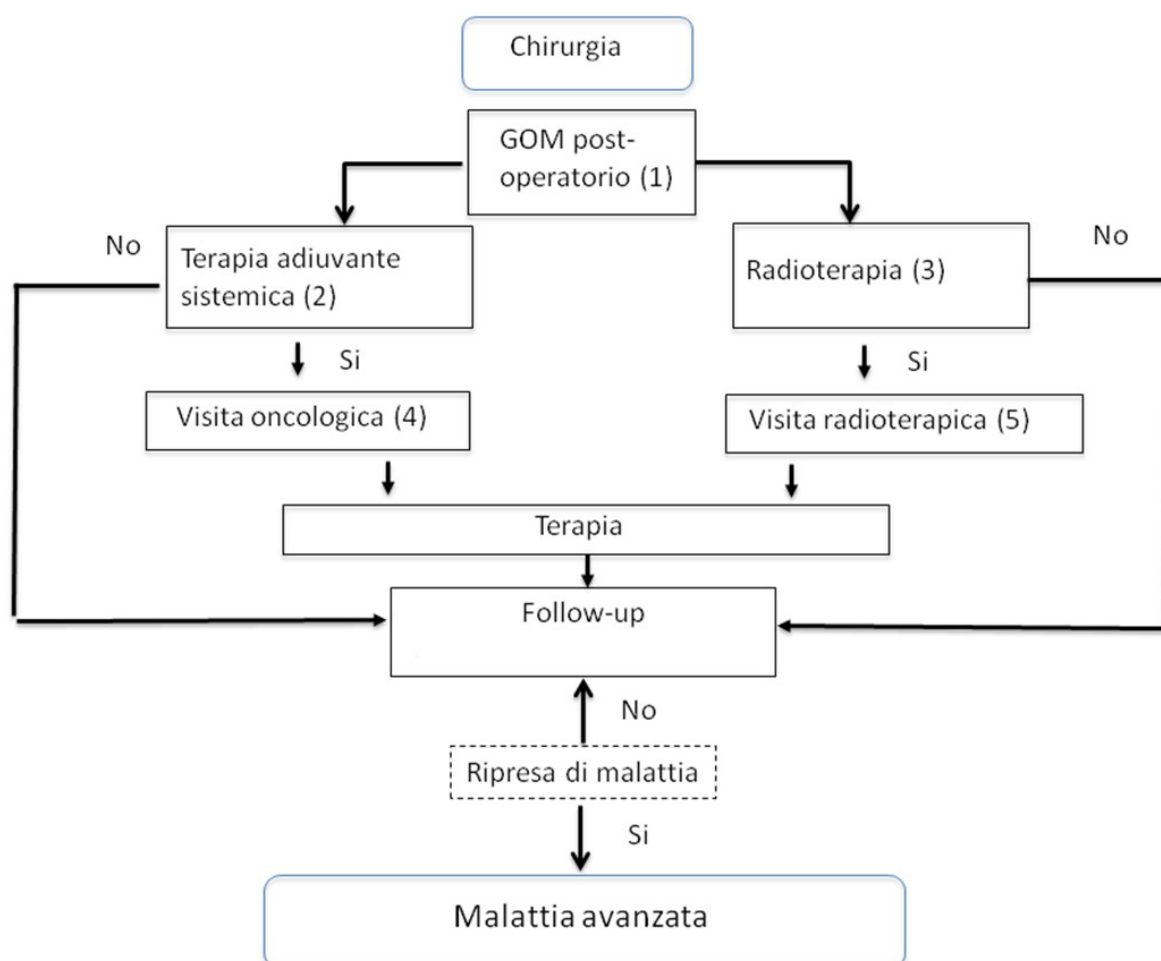
presentano una controindicazione al trattamento chirurgico o che rifiutano la chirurgia, si può instaurare una terapia ormonale primaria esclusiva.

È richiesto un attento monitoraggio clinico (esame obiettivo) delle pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante per modificare la strategia terapeutica in caso di chiara inefficacia del trattamento.

5. Rivalutazione strumentale: In caso di lesioni non palpabili o sospetta progressione si ripete l'esame strumentale più significativo per la diagnosi (ecografia, mammografia o RM). Nella valutazione finale (al termine della terapia neoadiuvante) viene ripetuto l'esame strumentale completo +/-RM
6. GOM post-neoadiuvante: al completamento del programma di terapia neoadiuvante, sulla base della risposta clinico-strumentale, si discute in maniera multidisciplinare l'approccio chirurgico più adeguato e le eventuali proposte ricostruttive. Nelle pazienti per cui è stato posta l'indicazione ad eseguire test genomico per la mutazione di BCRA, l'esito del test dovrebbe essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.

### Trattamento adiuvante e follow-up

Flow-chart n.8: percorso dei casi discussi nel GOM postoperatorio



## Note

1. GOM post-chirurgico: tutti i casi sottoposti a chirurgia sono valutati durante il GOM una volta disponibile l'esame istologico definitivo, comprensivo della caratterizzazione biologica. Durante il GOM vengono valutati:
  - a) appropriatezza dell'intervento chirurgico
  - b) necessità di esami di stadiazione ie. in pazienti cN0 risultati pN+
  - c) indicazione a terapia adiuvante sistemica
  - d) indicazione a radioterapia complementare
  - e) valutazione indicazione a consulenza genetica (qualora non fosse stata posta in sede di GOM preoperatorio)
  - f) valutazione della necessità di preservazione della fertilità in donne in pre-menopausa candidate a terapia adiuvante potenzialmente gonadotossica
  - g) valutazione della necessità di trattamenti di medicina integrataLe decisioni assunte in sede GOM verranno comunicate al e discusse con il paziente dallo specialista di riferimento ie. l'oncologo medico la terapia adiuvante sistemica, il radioterapista il trattamento radioterapico complementare, etc.
2. Terapia adiuvante: le terapie sistemiche adiuvanti attualmente disponibili sono la chemioterapia, la terapia endocrina e la terapia anti-HER2. La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di:
  - a) fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa;
  - b) fattori predittivi di risposta ai trattamenti (HR, HER2)
  - c) benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
  - d) attesa di sopravvivenza del paziente;
  - e) comorbidità;
  - f) preferenza del paziente.

Per la scelta delle diverse strategie terapeutiche e la loro durata si rimanda alle linee guida nazionali (linee guida AIOM).

In pazienti già sottoposti a chemioterapia neoadiuvante Il trattamento citotossico dovrebbe essere stato completato prima della chirurgia (vedi nota 4 relativa a quadro 2). Un trattamento citotossico adiuvante può essere discusso in pazienti con tumori triplo negativi che non hanno ottenuto una risposta patologica completa. Negli altri casi la terapia adiuvante proposta prevede la continuazione della terapia antiHER2 nei tumori HER2+ e dell'ormonoterapia nei tumori HR+.

Se un paziente è candidata a chemioterapia adiuvante si suggerisce che il trattamento citotossico sia avviato non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio e comunque entro 60 giorni dall'intervento.

3. Radioterapia e visita radioterapica: una volta deciso in sede di GOM che la paziente è candidata a trattamento radioterapico in funzione dello stadio della malattia e del tipo di

chirurgia eseguita, il programma di trattamento radioterapico viene illustrato alla paziente in occasione di una specifica prima visita di radioterapia.

4. Visita oncologica: questa visita viene fissata in sede GOM postoperatorio per presentare e discutere con il paziente la proposta terapeutica. Durante la visita vengono programmati gli esami necessari all'attivazione del trattamento stesso. Ai pazienti candidati a un trattamento chemioterapico +/- terapia antiHER2 sarà fissato un successivo appuntamento in ambulatorio di day hospital/day service. Al termine del programma di terapia i pazienti verranno inseriti nel percorso di follow-up. I pazienti candidati a terapia ormonale esclusiva verranno inseriti nel percorso di follow-up. Qualora si rendesse necessario una modifica della proposta del GOM, i motivi di tale modifica devono essere riportati nella cartella clinica. Al termine della visita al paziente verrà rilasciata una relazione clinica che riassume il programma terapeutico proposto con indicazione a condividerla con il MMG.
5. Visita di medicina integrata: dopo la scelta del trattamento da parte del GOM, il paziente viene avviato ai servizi di agopuntura, fitoterapia e omeopatia in relazione ai possibili effetti collaterali del trattamento prescelto, tenendo conto del gradimento del paziente e in base alle linee guida regionali sulle MI in oncologia.

#### **Misure straordinarie da adottare in corso di pandemia da SARS-CoV-2**

Prima dell'avvio della chemioterapia, il paziente dovrà essere sottoposto a tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2. In caso di tampone negativo, il paziente avvierà il trattamento e sarà poi sottoposto a monitoraggio con tampone e/o sierologico fino al termine del programma. In caso di tampone positivo o di test che si positivizzi in corso di terapia, il paziente sarà rivalutato sulla base della sintomatologia e del contesto terapeutico effettivo per ridefinirne l'iter più appropriato (*sospensione, differimento, prosecuzione*). Nel caso sia utile proseguire la chemioterapia, questo dovrà avvenire in setting e strutture adeguate al monitoraggio del paziente, alla salvaguardia degli altri utenti e del personale.

## 8. IL FOLLOW UP DEL CARCINOMA MAMMARIO

Il follow-up della persona assistita affetta da carcinoma della mammella prevede uno specifico PDTA relativo alla sorveglianza clinico strumentale della paziente libera da malattia, da effettuare al termine della terapia oncologica primaria. Questo viene condotto attivamente per i primi 10 anni successivi alla diagnosi di tumore mammario e comunque fino al completamento dell' eventuale ormonoterapia adiuvante.

La gestione del follow-up è in carico allo specialista al quale la paziente è stata affidata dal gruppo oncologico multidisciplinare nell'ambito della "Breast Unit". Qualora la paziente abbia effettuato la terapia primaria presso la "Breast Unit" di un ospedale diverso da quello di riferimento in base al proprio domicilio, potrà comunque proseguire i controlli presso l'oncologia più vicina nell'ambito della rete oncologica regionale.

Lo specialista condivide le informazioni relative alla paziente con il medico di medicina generale (MMG), al quale, trascorsi 5-10 anni di follow-up, può essere nuovamente affidata la gestione della persona assistita per proseguire i controlli periodici (mammografia annuale e visita clinica).

### Modalità di accesso

La prenotazione del controllo successivo e/o valutazione multidisciplinare sarà garantita dalla struttura erogante la prestazione alla fine dell'esame corrente, in quanto parte integrante del Punto Servizi, mediante ricetta dematerializzata (Decreto MEF/2011).

### Obiettivi

<ul style="list-style-type: none"><li>• Promuovere uno stile di vita adeguato anche attraverso visite specialistiche in ambito dietologico e nutrizionale – Promuovere regolare attività fisica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnosticare precocemente le recidive locali e/o il tumore contro-laterale</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Riconoscere, prevenire e controllare le complicanze correlate ai trattamenti</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Monitorare e dare supporto all'aderenza al trattamento adiuvante ormonale</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aggiornare periodicamente la storia familiare oncologica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Offrire un adeguato supporto psicologico</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Proporre un trattamento di medicina integrata per ridurre gli effetti collaterali delle terapie effettuate</li></ul>



## Follow-up clinico/radiologico

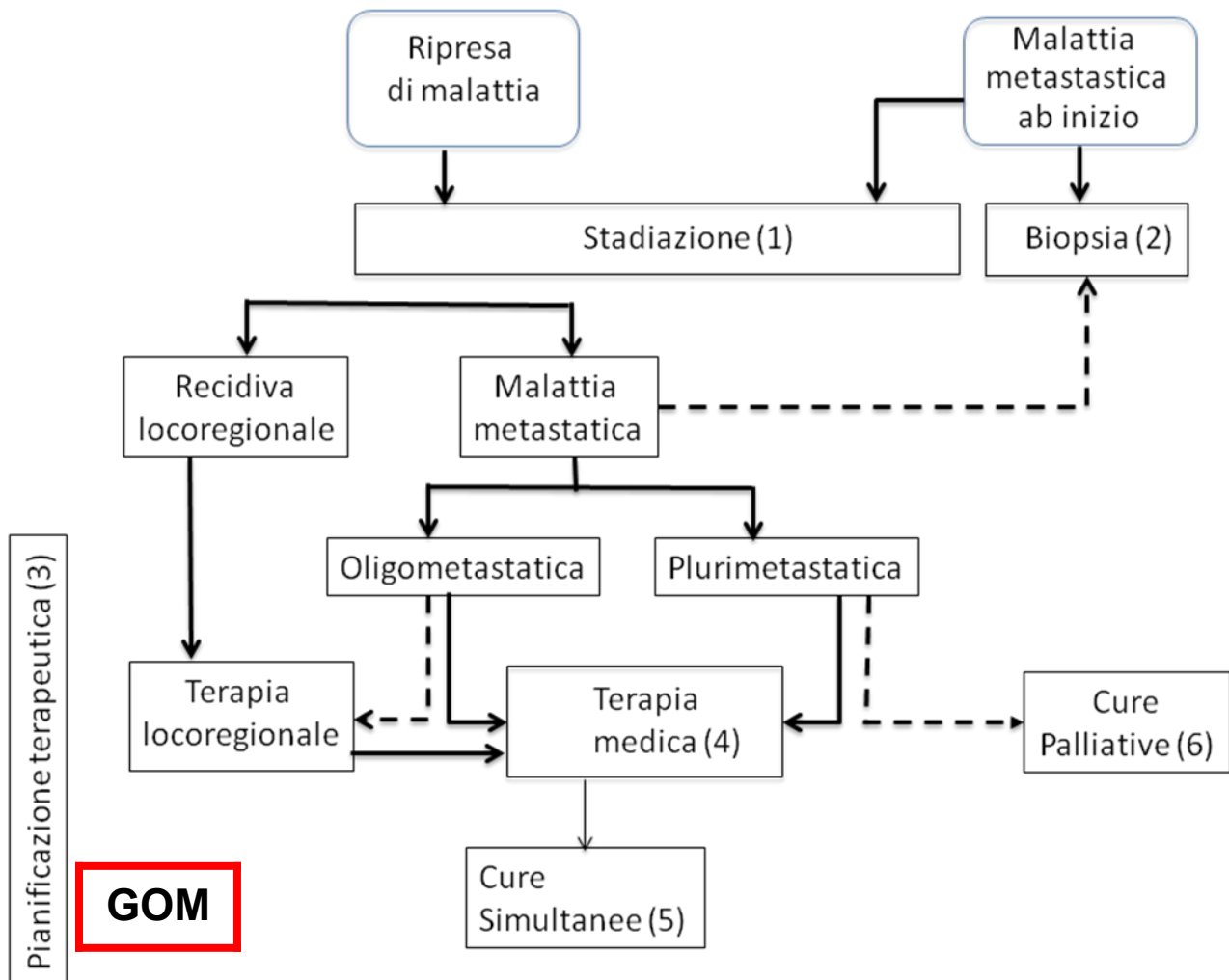
Esame clinico	ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dal trattamento primario, ogni 6-12 mesi per 4° e 5° anno, e poi annuale
Imaging mammario (indicato anche per i carcinomi duttali in situ)	<u>MAMMOGRAFIA</u> i-Annuale per i primi 10 anni. In seguito, se la persona assistita si trova nell'età interessata, deve essere reinserita nel programma di screening. -Non deve essere eseguita prima di 6 mesi dal completamento della radioterapia, quando indicata. La prima mammografia deve essere eseguita dopo 12 mesi da quella diagnostica. <u>ECOGRAFIA</u> É complementare alla mammografia a giudizio del radiologo/senologo. Può essere indicata nei casi di mastectomia bilaterale
Imaging/indagini laboratorio	Non sono raccomandati per la ricerca di localizzazioni secondarie a distanza nelle persone assistite asintomatiche. Tuttavia l'argomento è controverso in rapporto al fatto che vi è una carenza di dati provenienti da studi randomizzati recenti. Pertanto, la programmazione degli esami da eseguire è a discrezione del medico responsabile del follow-up di ciascuna paziente, e dovrà tenere conto della biologia del tumore, delle condizioni cliniche della paziente, della sua età, e del rischio stimato di recidiva a distanza.

Il follow up clinico nei casi di carcinoma della mammella maschile, che non differisce da quello femminile, può essere integrato con metodiche di imaging così come nei casi di mutazione genetica.

Nota: Vedi DGRT n. 1068/2016 e decreto n. 14254/2016, DGRT 1370/2018 e successiva DGRT 1057/2020.

## 9. MALATTIA AVANZATA

Flow-chart n.9: percorso in caso di recidiva/ malattia metastatica



### Note

1. Valutazione estensione di malattia. Al momento della ripresa di malattia il paziente viene sottoposto a stadiazione strumentale di malattia (TC e Scintigrafia Ossea) che ha l'obiettivo di verificare se la ripresa è loco-regionale o la malattia è metastatica. La PET con 18-FDG è indicata come approfondimento diagnostico nei casi in cui le metodiche tradizionali non siano conclusive (Linee Guida AIOM ed. 2020).
2. Biopsia. L'esecuzione di una biopsia per diagnosi e caratterizzazione biologica deve essere eseguita in tutti i casi con esordio metastatico. In caso di ripresa di malattia la biopsia può essere considerata soprattutto se vi è discrepanza tra le caratteristiche biologiche del tumore iniziale e il suo andamento clinico o quando vi sia il dubbio clinico di una seconda neoplasia. Una biopsia deve essere eseguita in caso di lesione unica.

3. Pianificazione terapeutica. La definizione della strategia terapeutica dipende dall'obiettivo clinico, che deve essere opportunamente discusso in ambito multidisciplinare, in particolare nei casi di recidiva loco-regionale, di malattia oligometastatica, dove potrebbero trovare indicazioni anche approcci chirurgici o radioterapici e di specifiche sedi di malattia quali metastasi a livello del SNC e metastasi ossee. È consigliato discutere i casi metastatici in sede GOM. Importante al momento di diagnosi di malattia metastatica è la valutazione di un'integrazione precoce delle cure palliative in pazienti sintomatici e/o a prognosi infausta nel breve-medio periodo.
4. Terapia medica. La scelta del trattamento sistemico, dipende da diversi fattori: caratteristiche biologiche di malattia, carico tumorale, presenza di sintomi, presenza di malattia indolente o rapidamente evolutiva, condizioni generali del paziente, preferenza del paziente. In caso di recidiva locoregionale il trattamento sistemico può seguire o sostituire i trattamenti locali, in rapporto alla estensione della recidiva ed alle sue caratteristiche biopatologiche. Per la scelta del trattamento medico della malattia avanzata e delle sequenze terapeutiche si fa riferimento alle linee guida AIOM.
5. Cure simultanee: con “cure palliative simultanee” si intende l'approccio integrato tra cure palliative e trattamento oncologico attivo, la cui efficacia sia in termini di qualità che di quantità di vita in pazienti oncologici in fase avanzata e metastatica è stata ampiamente dimostrata negli anni. Dal documento condiviso AIOM-SICP: “le Cure Palliative Precoci e Simultanee garantiscono la continuità di cura attraverso una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, sostengono e aiutano il paziente nelle scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, collaborano con lo specialista e il MMG e supportano lo specialista e il MMG nel percorso di comunicazione con il malato e la famiglia, collaborano con lo specialista per evitare chemioterapie inappropriate e approcci di ostinazione diagnostica e terapeutica negli ultimi mesi di vita, accompagnano il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia al fine di raggiungere la migliore qualità di vita possibile”. sono quelle terapie di supporto da praticare a pazienti che ricevono trattamenti oncologici, con l'obiettivo di prevenire/contenere gli effetti collaterali dei trattamenti stessi, e con la finalità di controllare in modo ottimale i sintomi dovuti alla malattia oncologica
6. Cure palliative esclusive. L'approccio assistenziale e terapeutico diviene puramente palliativo laddove approcci terapeutici oncologici attivi siano controindicati o perché la malattia non è più responsiva ai trattamenti, o perché le condizioni cliniche o le comorbidità del paziente non sono permissive. Le cure palliative prevedono la prevenzione, la precoce identificazione e il trattamento ottimale dei sintomi fisici, psicologici, spirituali, sociali; facilitano la comunicazione e la pianificazione delle cure; sostengono la famiglia e il care giver; hanno come obiettivo il miglioramento della qualità di vita del malato e della famiglia, affermano la vita e riconoscono la morte come processo naturale. Per i pazienti il cui tumore non risponde più ai trattamenti attivi o che per condizioni generali non sono in grado di riceverne si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative.

**Misure straordinarie da adottare in corso di pandemia da SARS-CoV-2**

Prima dell'avvio della chemioterapia o terapia con potenziale immunosoppressivo, il paziente dovrà essere sottoposto a tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2. In caso di tampone negativo, il paziente avvierà il trattamento e sarà poi sottoposto a monitoraggio con tampone e/o sierologico fino al termine del programma. In caso di tampone positivo o di test che si positivizzi in corso di terapia, il paziente sarà rivalutato sulla base della sintomatologia e del contesto terapeutico effettivo per ridefinirne l'iter più appropriato (*sospensione, differimento, prosecuzione*).. Nel caso sia utile proseguire la il trattamento, questo dovrà avvenire in setting e strutture adeguate al monitoraggio del paziente, alla salvaguardia degli altri utenti e del personale.

## **10. ULTERIORI PERCORSI DI SUPPORTO PER PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO**

### **10.1 ASSISTENZA PSICONCOLOGICA**

Lo psiconcologo, è integrato nel gruppo multidisciplinare senologico fin dalla fase diagnostica, partecipa all'audit della Breast Unit integrando alla discussione medica dei casi, la valutazione e la presa in carico dei bisogni psicosociali e comunicativi delle pazienti e dei familiari.

La diagnosi di tumore alla mammella rappresenta un evento altamente stressante e traumatico per una donna a qualsiasi età, per quanto le giovani donne si scontrino con problematiche specifiche correlate alle implicazioni degli interventi terapeutici sull'immagine corporea, la sessualità e la fertilità e gli studi abbiano dimostrato quanto queste siano particolarmente vulnerabili.

La malattia richiede di riorganizzare sé stesse, le proprie attività, il proprio tempo e la famiglia, organizzare la propria vita compatibilmente con i tempi che l'iter di malattia richiede, adattarsi emotivamente e psicologicamente ai cambiamenti del proprio corpo, del proprio futuro e della propria vita.

Le fasi caratterizzate da particolari criticità, a cui va prestata attenzione per le specifiche dimensioni psicologiche, sociali, familiari, lavorative e spirituali determinanti livelli di distress psicologico più o meno severi sono:

- diagnosi e condivisione del piano terapeutico: processo di decision-making;
- post trattamento chirurgico: adattamento ai cambiamenti dell'immagine corporea;
- terapia pre e/o post-operatoria: percorso di orientamento e counselling sulla preservazione della fertilità, adattamento agli effetti collaterali, impatto sul benessere psicologico e sulla qualità di vita;
- ingresso nelle fasi di follow-up successive a interventi terapeutici: percezione di 'abbandono' e interrogativi sul proprio futuro
- processo del counselling genetico: gestione eventuale condizione di ereditarietà, richiesta di chirurgia profilattica preventiva, problematiche di adattamento relative al ruolo genitoriale;
- survivorship: recupero traiettoria di vita e riabilitazione psico-sociale;
- recidiva/cure palliative: interventi centrati su bisogni specifici, conversazioni di fine vita;
- adattamento familiare al percorso, tematiche anticipatorie sul lutto

Il percorso psiconcologico, inserito in una rete di riferimento unica e costante all'interno dell'iter personalizzato diagnostico-terapeutico-assistenziale, prevede:

- la presenza di uno psiconcologo (psicologo-psicoterapeuta, medico-psicoterapeuta) adeguatamente formato in psico-oncologia tra i costituenti del team;
- la rilevazione precoce tramite il Termometro del Distress da parte del team multidisciplinare del distress psico-sociale della paziente (o del familiare) in tutte le diverse fasi della malattia (primo accesso presso la struttura, fase pre e postoperatoria, fase dei trattamenti medici, fase di follow-up, fase terminale) e ad ogni cambiamento nello stato di malattia (remissione, ripresa, progressione);

- invio allo psiconcologo delle pazienti che riportano punteggi clinicamente significativi ( $\geq 4.5$ ) al Termometro del Distress o che manifestano in sede di colloquio clinico un'evidenza di complessità (es. in presenza di fattori di rischio psicologico, rilevabili dall'anamnesi: disagio psichico pregresso, elevata conflittualità familiare, isolamento sociale, specificità culturali e/o etniche, concomitanti eventi di vita stressanti – lutti, perdita lavoro, altre malattie, ecc);
- conduzione di un assessment di secondo livello da parte dello psiconcologo tramite colloquio clinico ed eventuale somministrazione di strumenti routinari di valutazione (es. Body Image Scale per la valutazione delle problematiche legate all'immagine corporea), al fine di dettagliare la severità del distress psicosociale e le caratteristiche psicologiche o preferenze rispetto ad un intervento;

Lo psiconcologo proporrà un percorso di intervento psicologico con livelli differenziati sulla base delle complessità evidenziate (counselling psicologico o psicoterapeutico individuale, di gruppo, di coppia, familiare) durante tutte le fasi della malattia con l'intento di:

- promuovere l'adattamento al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale, facilitare l'elaborazione e la condivisione con l'équipe curante dei propri obiettivi di Qualità della Vita, costruire una relazione terapeutica individualizzata e sostenere l'empowerment;
- aiutare la paziente (o il familiare) a contenere i sintomi psicologici (distress, sintomi ansiosi, depressi, post-traumatici, incertezza sul futuro, difficoltà decisionali, problematiche connesse all'immagine corporea, problematiche legate alla sfera sessuale, comunicazione con partners/ figli, etc.);
- promuovere una elaborazione cognitiva, affettiva e interpersonale dell'esperienza di malattia favorendo modalità di coping adattive, e il mantenimento di una adeguata rete di supporto socio-relazionale;
- mettere in atto interventi di counselling e supporto relativi alle problematiche della immagine corporea, della sessualità, della fertilità e della riabilitazione fisica, psicologica, sociale e lavorativa;
- supportare il processo di decision-making relativo al test genetico;
- formare e supervisionare il team multidisciplinare relativamente alle problematiche comunicativo-relazionali della paziente nelle diverse fasi della malattia.

Nel caso di livelli lievi di distress psicosociale o legati a specifiche aree è da valutarsi la percorribilità di interventi di gruppo finalizzati alla gestione dello stress (es. gruppi di mindfulness) o della suddetta area (es. gruppi su problematiche sessuali e di immagine corporea). Laddove invece le preferenze o caratteristiche psicologiche della paziente (o del familiare) suggeriscano un intervento personalizzato, va valutato quale possa essere quello più indicato (es. individuale, di coppia, familiare).

Nel caso in cui dall'assessment emergano segni/sintomi indicativi di un disagio psicopatologico che necessita di terapia farmacologica è compito del clinico informare l'équipe medica con cui si valuterà l'opportunità di prescrivere adeguata terapia psicofarmacologica o di avvalersi di una consulenza psichiatrica attivando percorsi di invio dedicati e condivisi da tutta l'équipe multidisciplinare, ponendo particolare attenzione al profilo di interazioni fra psicofarmaco e

chemioterapia. Altresì può avviare la paziente agli ambulatori di medicina integrata per il trattamento dei disturbi lievi dell'umore e del sonno.

La richiesta di intervento psicologico può essere espressa:

- direttamente dalla persona interessata (paziente/familiare): per specifici bisogni e/o condivisione dell'esperienza;
- dal personale del Gruppo Multidisciplinare della Breast Unit qualora emergano segni/sintomi indicativi di un potenziale disagio psicologico: tali segni vengono rilevati principalmente dai medici durante le visite.

Per quanto riguarda specificatamente l'informazione/educazione lo psicologo:

- collabora con le associazioni ed enti nella realizzazione di progetti;
- indirizza alle associazioni di volontariato in base a bisogni rilevati ed i servizi offerti nel periodo;
- può indirizzare ai servizi sociali per specifici supporti necessari/utili alle donne ed ai loro familiari;
- può realizzare interventi psicoeducazionali e/o formativi rivolti alle stesse donne, ai familiari ed agli stessi operatori del gruppo;
- può realizzare interventi psicoeducazionali e/o formativi rivolti a scuole, istituzioni o comunità;
- osserva le dinamiche di interazione fra i vari membri del gruppo multidisciplinare e supporta gli operatori a vario livello al fine di implementare le abilità comunicative, narrative e le medical humanities;
- effettua attività di coordinamento, collegamento e monitoraggio degli interventi offerti.

**Obiettivi generali:** screening routinario del distress psicosociale, miglioramento della qualità della vita delle pazienti/familiari, migliorare la qualità percepita del servizio, interazione e integrazione tra gli attori coinvolti (servizi ospedalieri e territoriali, associazioni di volontariato), protezione e implementazione dell'aderenza al trattamento.

## 10.2 PROBLEMATICHE OSTEOARTICOLARI

I considerevoli progressi degli ultimi decenni in oncologia, hanno migliorato significativamente la sopravvivenza, determinando la necessità di valutare gli effetti a lungo termine delle terapie antitumorali.

Nelle pazienti affette da tumore della mammella la salute delle ossa e il cancro sono intimamente correlati, costituendo il problema maggiore sia per il rischio di metastasi ossee che per l'uso frequentemente prolungato di terapie ormonali che alterano il fisiologico turnover osseo aumentando il rischio di osteoporosi e di fratture ad essa correlate.

La terapia endocrina instaurata dopo la chirurgia per il tumore della mammella che nel 95% dei casi è positivo per il recettore estrogenico (ER), può indurre la perdita di massa ossea.

Inoltre, diverso è il comportamento del tamoxifene sulla salute dell'osso a seconda di quando viene prescritto. Se la paziente è in premenopausa esso determina riduzione della BMD dell'1,4% per ogni anno di trattamento (Powles et al, 1996). Mentre la somministrazione in postmenopausa esercita una azione agonistica sull'osso, determinando un incremento della BMD (Ward et al, 1993).

E' ormai provato che il rischio assoluto di frattura nelle donne trattate con un inibitore dell'aromatasi (IA) per 5 anni va dall'1% al 18% indipendentemente dal tipo di IA utilizzato.

E' stato rilevato poi che le percentuali più alte di perdita di massa ossea si osservano nelle pazienti più giovani (al di sotto dei 55 anni di età) rispetto alle donne >75 anni. I rischi a lungo termine di queste terapie devono essere attentamente bilanciati rispetto agli indubbi benefici (Becker et al, 2012) e l'inizio di un trattamento farmacologico che induce perdita di massa ossea deve essere preso in considerazione dai medici che devono applicare routinariamente le linee guida più recenti (Handforth et al, 2018). In questi casi è necessario valutare la salute dell'osso all'inizio della terapia e successivamente applicare un follow-up periodico, per identificare le pazienti ad elevato rischio di osteoporosi e di fratture da essa indotte con lo scopo di prevenirle, somministrando supplementi di calcio e di vitamina D, consigliando modificazioni dello stile di vita e prescrivendo farmaci antirassorbitivi.

### **Metodiche di diagnosi utilizzate**

Come è noto, l'osteoporosi viene diagnosticata dalla valutazione quantitativa della densità minerale ossea (BMD) mediante mineralometro a raggi X a doppia energia (DXA) e da un T-score inferiore a 2,5 al di sotto del picco di massa ossea.

Tuttavia, poiché il rischio di frattura è influenzato anche da altri fattori, la sola valutazione della BMD può avere una sensibilità relativamente bassa. L'identificazione di altri fattori di rischio indipendenti, compresa l'età, la storia personale e familiare di fragilità (in particolare di frattura del femore), la comorbidità, l'uso prolungato di corticosteroidi, il tabagismo e l'uso smodato di bevande alcoliche, ha portato allo sviluppo della valutazione del rischio di frattura con lo strumento (FRAX) (Kaniset al, 2005). FRAX calcola la probabilità di un frattura maggiore da osteoporosi o della sola frattura dell'anca a 10 anni.

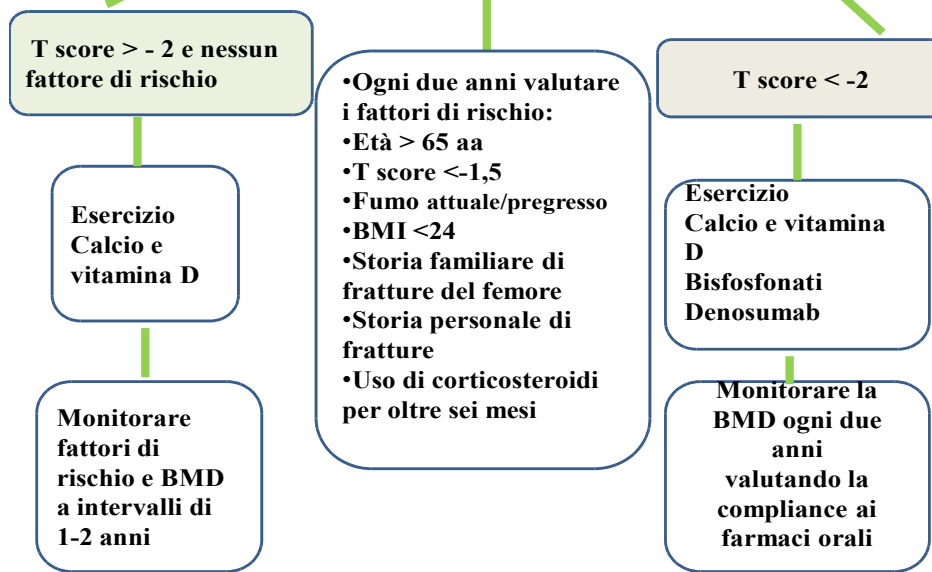
### **Linee guida attuali per prevenire la perdita ossea in soggetti in postmenopausa trattati con terapia endocrina.**

Tutti i casi di tumore della mammella in cui viene indotta una condizione endocrina menopausale (MIRF: menopausa- indotta-radiologica-farmacologica) dovrebbero essere valutati in relazione al rischio individuale di frattura mentre le terapie utilizzabili, sono i farmaci antirassorbitivi usualmente impiegati per l'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture.

L'algoritmo ESMO suggerisce che ogni paziente in terapia endocrina adiuvante deve essere gestita in base al rischio individuale di frattura (Coleman et al, 2014). In tabella riportiamo le linee guida più recenti, relative alla gestione della paziente in terapia endocrina cronica.



## Pazienti con cancro in terapia endocrina cronica che accelera la perdita di massa ossea



Pazienti con un T-score maggiore di 2 e nessun altro fattore di rischio dovrebbero fare attività fisica e ottimizzare l'apporto alimentare o farmacologico di calcio e vitamina D, monitorando ogni uno-due anni BMD e fattori di rischio di osteoporosi.

Se il T score è inferiore a 2 o ci sono due o più fattori di rischio, che includono età oltre i 65 anni, fumo, storia familiare e uso di steroidi, questi dovrebbero avere le stesse indicazioni comportamentali relativamente a calcio e vitamina D, ma dovrebbero iniziare una terapia o con BP (alendronato, risedronato o ibandronato o AZ) o con denosumab.

Queste indicazioni scaturiscono dai risultati dello studio ABCSG-18 (Gnant et al, 2015) e della meta-analisi dell'EBCTCG (2012), che ha confrontato i risultati in coloro ai quali erano stati assegnati BP adiuvanti di qualsiasi tipo o durata rispetto a quelli che non li assumevano.

D'altra parte i casi in cui il tumore della mammella è insorto dopo la menopausa, tutte le pazienti trattate con IA dovrebbero seguire un trattamento con farmaci antiriassorbitivi, indipendentemente dal valore del T-score. Inoltre, dato il rischio fortemente aumentato di fratture dell'anca dopo i 70-75 anni, la prevenzione della perdita ossea con BP o denosumab dovrebbe essere raccomandata in tutti i casi di età superiore ai 75 anni (Hadji et al, 2016).

### I farmaci con effetto antiriassorbitivo

Studi validati, riportano l'efficacia terapeutica di preparati e formulazioni utilizzabili in pazienti con carcinoma mammario. Le categorie a maggior rischio di osteoporosi e di frattura da fragilità, sono in ordine decrescente:

- donne in premenopausa con menopausa da chemioterapia o trattate con GnRH agonisti
- donne che passano da tamoxifene a inibitori dell'aromatasi
- donne in inibitori dell'aromatasi, soprattutto se di età <70 anni.

Secondo le linee guida nazionale e internazionali, gli aminobisfosfonati ed il denosumab rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della “bone health” nel carcinoma della mammella, in quanto in grado di prevenire la perdita di BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante.

Per i bisfosfonati sono stati utilizzati alendronato, risedronato ed ibandronato e acido zoledronico. Mancano per tutti i bisfosfonati studi sull'efficacia antifratturativa in questo setting di pazienti. L'efficacia antifratturativa è stata invece dimostrata direttamente per denosumab 60 mg/6 mesi nelle donne in postmenopausa in terapia con inibitori dell'aromatasi, per tutte le fratture cliniche (vertebrali e non vertebrale). La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nell'osteoporosi nelle donne con carcinoma della mammella non è definita. Per le donne con carcinoma dalla mammella si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e/o AI e blocco androgenico anche se i dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti (Linee Guida SIOMMMS; Reumatismo 2016; Aiom Linee guida Neoplasie della Mammella 18.12.2020).

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nell'osteoporosi nelle donne con carcinoma della mammella non è definita.

Per le donne con carcinoma dalla mammella si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e/o AI. I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti (Linee guida SIOMMMS; Reumatismo 2016).

Nel 2015 l'AIFA ha recepito la condizione di rischio associata alle terapie endocrine nelle pazienti con tumore della mammella, ritenendo possibile l'impiego di terapie quali Alendronato, Risedronato, Zoledronato o Denosumab per la prevenzione primaria in donne in menopausa di età  $\geq 50$  anni a rischio elevato di frattura a causa di un trattamento in corso di blocco ormonale in donne con carcinoma mammario (modifiche alla nota 79, Gazzetta ufficiale, 2015) (Linee guida SIOMMMS 2019; Aiom Linee guida della Mammella aggiornato 18.12.2020)

### **Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico**

Da Aifa - Determinazione n° 446/2017 del 14/03/2017 – Aggiornamento della Nota 79

- Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età  $\geq 50$  anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:

	I scelta	II scelta	III scelta
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato* Denosumab**	----	----

\* Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

\*\* Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.

### **Integrazione di calcio e vitamina D**

E' importante garantire accanto alla terapia antirassorbitiva ossea adeguati livelli di calcio e vitamina D, Il fabbisogno giornaliero di calcio è di 1200-1500 mg mentre l'introito di vitamina D è di 800 IU / die .

### **Altri effetti delle terapie**

Oltre alla perdita di massa ossea indotta dalle terapie, ci sono prove crescenti che esse possono interferire sulla diffusione del cancro per gli effetti sul microambiente del midollo osseo . Pertanto, gli agenti capaci di modificare la massa ossea possono influenzare direttamente la sopravvivenza dal cancro (Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group - EBCTCG, 2015) pur non essendo ancora disponibili sufficienti sull'impiego di alendronato o risedronato ed un loro potenziale effetto preventivo sull'insorgenza di metastasi. Alcuni BPs e forse il denosumab, potrebbero mantenere dormienti le cellule che hanno metastatizzato, riducendone la probabilità di diffusione.

### **Percorso assistenziale per la prevenzione o per la cura delle patologie osteoarticolari in corso di terapie con IA o gonadotossiche**

Il GOM postchirurgico o il professionista che prende in carico la paziente, deve richiedere una mineralometria ossea di rachide e femore, gli esami di turnover osseo (calcemia, calciuria, fosforemia, 25OHD3, fosfatasi alcalina ossea, Beta-CTx plasmatico, creatininemia) e fare una valutazione anamnestica dei fattori di rischio di frattura del singolo soggetto. In alternativa, la richiesta di esami potrà essere eseguita da uno specialista di malattie del metabolismo osseo presso il quale la paziente sarà stata inviata dal professionista che ha in carico la paziente.

Gli esiti di questi accertamenti potranno essere valutati dall'oncologo stesso in accordo con le linee guida attuali sulla gestione del rischio di frattura in questi soggetti. Se si individua la necessità di impostare una terapia con BPs per os ed integrazione con calcio e vitamina D, potrà essere questo specialista a provvedere al caso. In alternativa, laddove sia disponibile un servizio specialistico ad hoc, tali accertamenti potranno essere valutati in questo ambito per il trattamento terapeutico ed il follow up del caso.

Laddove si individuino necessità terapeutiche differenti dalla via orale, quale l'uso di un BPs in infusione endovenosa (che necessità della somministrazione attraverso un ambulatorio terapeutico) o di denosumab la cui prescrivibilità è limitata dalla redazione di un piano terapeutico ad alcune figure specialistiche individuate da AIFA (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo, Universitari o delle Aziende Sanitarie) la paziente dovrà essere indirizzata e seguita nel follow-up per l'osteoporosi presso una struttura specialistica ad hoc.

Prima dell'inizio di una delle terapie farmacologiche ad effetto antirassorbitivo, lo specialista dovrà valutare preliminarmente e nel corso della terapia, alcune condizioni ed alcuni parametri che consentiranno di utilizzarle in sicurezza e che riportiamo di seguito.

Inoltre, sarà opportuno indicare a tutte le pazienti che potrebbero manifestare sintomatologia osteoarticolare una valutazione preliminare, che nei soggetti che diverranno francamente sintomatici, dovrà essere seguita da opportuna diagnostica e terapia.

#### **Valutazione osteo-articolare nella paziente con carcinoma mammario in terapia antiormonale:**

- valutazione parametri del metabolismo minerale osseo (esami I livello per valutazione di osteoporosi), indici infiammatori (al fine di escludere osteoartriti)
- MOC vertebrale e femorale
- Morfometria vertebrale (preferibilmente con metodica DEXA, oppure con radiologia convenzionale)
- Valutazione del rischio di frattura

#### **Trattamento:**

- consigli al fine del miglioramento dello stile di vita (cessazione del fumo, dell'eventuale abuso alcolico) con incremento dell'attività fisica, modica ma costante
- Attuare in tutte le pazienti un intervento nutrizionale adeguato, con eventuale prescrizione di supplementi di calcio ove l'introito di calcio non possa essere adeguato con i soli consigli alimentari
- Supplementazione con vitamina D in base ai livelli di 25(OH) vitamina D, obbligatoria ove si inizi una terapia antifratturativa
- Monitoraggio dei valori della calcemia in corso di trattamento con antirassorbitivi di ultima generazione (bisfosfonati endovena, denosumab) nei pazienti con insufficienza renale
- Mantenimento di una buona igiene orale soprattutto nel corso di trattamenti con antirassorbitivi, con adeguata protezione antibiotica ove si attuino interventi chirurgici che coinvolgano l'osso mandibolare e/o mascellare
- Utilizzo di medicine integrate per il dolore artropatico da antiaromatasi: come terapia aggiuntiva possibile nei casi resistenti al trattamento convenzionale.

Quando infine la paziente in terapia a protezione della massa ossea cesserà il trattamento con IA o comunque con terapie di blocco ormonale, il soggetto potrà essere reinserito in un percorso assistenziale diverso, con l'invio al medico curante, agli specialisti di riferimento, o alle strutture di secondo livello che si occupano della gestione dell'osteoporosi presenti nel territorio.

### **10.3 SINTOMI DA DEPRIVAZIONE ESTROGENICA**

Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è una controindicazione assoluta all'impiego di estrogeni e progestinici per la terapia contraccettiva che ormonale sostitutiva in menopausa. Pertanto nelle donne con menopausa fisiologica o iatrogena (indotta da trattamenti farmacologici,

radianti o chirurgici) dopo tumore della mammella dobbiamo preservare la qualità di vita ricorrendo a terapie non ormonali.

## **Trattamento della Sindrome Vasomotoria**

### **Fitoterapia**

La Fitoterapia consiste nell'uso di medicinali di origine vegetale a scopo preventivo e curativo in numerose patologie o come terapia complementare a quella convenzionale.

E' riconosciuta dalla Regione Toscana come terapia di supporto in varie patologie ed è soggetta a controllo di farmacovigilanza e sicurezza nelle cure dal Centro di Riferimento Regionale per la Fitoterapia (CERFIT).

E' impiegata nel trattamento di:

- malattie infiammatorie croniche dell'apparato osteoarticolare,
- digerente e genito-urinario,
- disturbi funzionali dell'apparato digerente,
- sindrome climaterica,
- disturbi dell'umore, malattie circolatorie e metaboliche,
- terapia di supporto nel paziente oncologico.

**Fitoestrogeni:** I fitoestrogeni sono un ampio gruppo di composti con diverse strutture chimiche presenti nel mondo vegetale. Il loro meccanismo d'azione è definito fito-estrogenico poiché possiedono un'attività simile agli estrogeni, legata alla loro capacità di modulare i recettori per gli estrogeni (ER). Possono agire con effetti sia agonisti che antagonisti, legandosi sia al recettore ER $\alpha$  che ER $\beta$  ed attivando la trascrizione genica ER-dipendente. L'affinità di legame è maggiore per ER $\beta$  minore per ER $\alpha$  ma varia molto da prodotto a prodotto. La possibilità che prodotti contenenti soia e derivati possano determinare effetti avversi è veramente molto limitata. Effetti collaterali frequenti sono il gonfiore addominale, flatulenza e feci eccessivamente morbide.

In merito al rischio neoplastico, soprattutto mammario, esistono pochi studi di sicurezza. Alcuni studi sperimentali in vitro su linee cellulari neoplastiche ed in vivo sull'animale, hanno evidenziato un aumento della proliferazione delle cellule mammarie con dosaggi elevati di genisteina ed equolo. In considerazione della mancanza di solidi studi di sicurezza specifici in donne con tumore della mammella, i supplementi con fitoestrogeni non sono consigliati nelle donne con tumore della mammella.

**Cimicifuga racemosa:** La cimicifuga racemosa (Black cohosh, o Actaea racemosa, CR), utilizzata come pianta medicinale dai nativi Americani, attualmente è il prodotto più diffuso e studiato in USA e nei paesi del Nord Europa per i disturbi della menopausa.

La CR in origine possiede diversi principi attivi inclusi composti fenolici della categoria degli isoflavoni (formononetina) ad azione fitoestrogenica. Infatti, con le metodiche classiche di estrazione (non alcoliche), i prodotti in commercio possono contenere fitoestrogeni, rendendoli non indicati nelle donne con storia clinica di tumore della mammella.

Al contrario, l'estratto alcolico isopropilico (iCR) è ottenuto con un metodo estrattivo che elimina la componente fitoestrogenica fenolica della formononetina. Il fitocomplesso iCR, privo di fitoestrogeni, è tra i più utilizzati in fitoterapia, ed è tra i più studiati nella letteratura internazionale.

La somministrazione di iCR non modifica i livelli circolanti di LH, FSH o estradiolo, non determina un aumento dello spessore endometriale, e non stimola la proliferazione di linee cellulari mammarie neoplastiche. Pertanto il suo meccanismo d'azione non è legato all'attivazione del recettore estrogenico. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro. Studi preclinici dimostrano che l'estratto iCR possiede una azione GABAergica e modula il sistema serotoninergico centrale con inibizione del re-uptake della serotonina, oltre ad avere azioni antiossidanti ed antinfiammatorie.

Esistono diversi lavori clinici in letteratura sulla sicurezza in vivo sull'utilizzo dell'estratto iCR in donne operate per un tumore mammario. L'assenza di recidive e l'assenza di interferenze nelle pazienti in trattamento con Tamoxifene o inibitori delle aromatasi, rende l'estratto iCR una possibile presidio per attenuare la sindrome vasomotoria nelle donne con tumore della mammella.

Estratti di polline: Il prodotto in commercio è costituito dall'estratto citoplasmatico di polline (GC Fem) e dall'estratto di pistillo (PI 82), oltre alla Vitamina E. Studi condotti in vitro ed in vivo dimostrano l'assenza di legame con i recettori estrogenici e la totale assenza di effetti estrogenici di questi prodotti. L'efficacia del prodotto è stata dimostrata da alcuni studi di coorte e da alcuni studi randomizzati, con una significativa riduzione delle vampate di calore ed un miglioramento complessivo della qualità della vita delle pazienti.

Studi in vitro non evidenziano crescita di linee cellulari neoplastiche mammarie umane (MCF7 e T47B) con l'uso di questo prodotto. Vi sono studi in corso per verificare la sicurezza d'uso nelle donne con tumore mammario. Allo stato attuale i dati disponibili sono limitati, ma dato il meccanismo d'azione non fitoestrogenico, tali fitocomplessi non sembrano incidere sulla mammella.

## **Trattamenti non farmacologici:**

### **Agopuntura**

Metodica che da oltre 2500 anni fa parte della Medicina Tradizionale Cinese. Ha un ampio spettro di trattamento, buoni risultati terapeutici e rarissimi effetti collaterali. Si effettua mediante l'uso di aghi monouso inseriti su punti anatomici del corpo, allo scopo di ripristinare la fisiologica circolazione dell'energia e del sangue per regolare le funzioni dell'organismo.

La stimolazione degli aghi può essere effettuata anche con tecnica di elettroagopuntura. Quest'ultima rappresenta una alternativa alla stimolazione manuale e utilizza gli stessi principi di base dell'Agopuntura associando ad essa impulsi di corrente elettrica (CE) a bassa tensione, per stimolare gli aghi.

Numerosi studi dimostrano che l'agopuntura ha un ruolo nel ridurre i sintomi secondari della menopausa iatrogena ed può essere utile soprattutto in quelle pazienti che non possono assumere la terapia ormonale. Le pazienti possono essere indirizzate all'ambulatorio di agopuntura e Medicina Tradizionale Cinese di riferimento per una valutazione e per iniziare un eventuale ciclo di agopuntura. Tale trattamento può essere effettuato anche in concomitanza ad altre terapie convenzionali.

Le Medicine Complementari, in particolare agopuntura, fitoterapia e omeopatia, previste all'interno dei LEA integrativi regionali, sono sempre più impiegate in questa tipologia di pazienti, essendo presenti in letteratura evidenze scientifiche riguardo la loro efficacia e sicurezza e rientrando fra gli approcci terapeutici riconosciuti dalle Linee Guida Menopausa della Regione Toscana.

I sintomi clinici che possono trarre beneficio sono molteplici e di diversa natura, in particolare nei casi di soppressione ormonale farmacologica.

Il quadro relativo alla menopausa iatrogena abbraccia una serie di sintomi che interferiscono spesso pesantemente in termini di qualità di vita, in pazienti spesso giovani.

In particolare l'agopuntura è indicata come trattamento della sindrome vasomotoria secondo quanto specificato da diverse Linee Guida internazionali (Society for Integrative Oncology 2017, American Society of Clinical Oncology 2018, European School of Oncology ed European Society for Medical Oncology 2018, National Comprehensive Cancer Network 2020) con grading diverso secondo le classificazioni utilizzate

### **Omeopatia**

Diversi studi clinici hanno confermato l'efficacia dell'omeopatia nel trattamento delle vampate di calore correlate alla terapia ormonale soppressiva in donne con tumori ormonodipendenti, utilizzando medicinali omeopatici quali ad esempio Lachesis mutus, Sepia officinalis, Pulsatilla, Sulphur e Sanguinaria.

**Farmaci non Ormonali:** In letteratura sono presenti risultati contrastanti sull'efficacia terapeutica della clonidina che non sembra diversa dal placebo alla dose di 0.05 mg/die per os. Per via transdermica qualche effetto è stato osservato con il rilascio di 100 mcg/settimana. Come effetti collaterali sono segnalati insonnia, bocca secca e ipotensione ortostatica. Al contrario, dopo iniziali segnalazioni positive la alfa-metil-dopa non ha effetti diversi dal placebo alla dose di 500 mg/die e che comporta però nausea e senso di affaticamento. Per quanto riguarda la veralipride farmaco antidopaminergico con proprietà neurolettiche, l'effetto iperprolattinizzante la rende controindicata nelle donne con storia di tumore mammario.

**Antidepressivi:** Alcuni studi controllati con placebo hanno mostrato una discreta efficacia clinica contro le vampate di calore di alcuni farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina e/o della norepinefrina, utilizzati a basso dosaggio. Se non ci sono controindicazioni di altro genere, possono essere indicate la venlafaxina (37.5-75 mg/die), la paroxetina (12.5-25 mg/die), la fluoxetina (20 mg/die). Per tutti i farmaci che non hanno l'indicazione sul foglietto illustrativo per i sintomi vasomotori la prescrizione deve essere preceduta da adeguata informazione e consenso della paziente.

Uno studio randomizzato ha mostrato l'efficacia del gabapentin, un farmaco normalmente impiegato per la terapia degli attacchi di panico.

Per i disturbi del sonno la melatonina risulta efficace, mentre per i disturbi vasomotori, i suoi dati sono inconsistenti.

### **Il trattamento dell'atrofia vaginale**

Gli estrogeni sono i principali regolatori della fisiologia vaginale; recettori estrogenici sono presenti a livello di vulva, vagina, muscolatura del pavimento pelvico, uretra e vescica. L'atrofia vaginale può incidere negativamente sulla qualità di vita, specialmente nelle pazienti in menopausa iatrogena; donne in trattamento chemioterapico, in particolare con agenti alchilanti, presentano nel

19% dei casi una secchezza vaginale grave con dispareunia e importanti ripercussioni sulla libido. Inoltre, nell'ambito dei trattamenti per il carcinoma mammario, l'uso di inibitori dell'aromatasi sembra essere maggiormente associato ad atrofia vaginale ancora più severa.

**Trattamenti non ormonali/fitoterapici/lubrificanti:** Le terapie non ormonali devono rappresentare la prima scelta nelle pazienti con neoplasie estrogeno dipendenti. Il trattamento dell'atrofia vaginale prevede l'uso di terapie non ormonali quali lubrificanti (a base di acqua, olio, silicone, acido ialuronico, gel di aloe vera ed altri principi eutrofizzanti fitoterapici) o idratanti (polimeri bioadesivi a base di policarbofil) o potenzialmente stimolanti il trofismo vaginale (vitamina A, E, colostro).

**Trattamenti Ormonali Locali:** la terapia estrogenica locale è poco studiata nelle donne con tumore della mammella. Gli scarsi dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che possa essere somministrata in modo sicuro nelle donne in trattamento con tamoxifene, mentre non dovrebbe essere utilizzata in donne in terapia con inibitori dell'aromatasi. Tuttavia, l'uso della terapia estrogenica anche locale a basse dosi non è attualmente raccomandata da alcuna Società Scientifica, e sono assolutamente necessari studi a lungo termine per definirne la sicurezza prima di poterne prevedere un utilizzo di routine.

**Ospemifene:** L'ospemifene è un Modulatore Selettivo dei Recettori Estrogenici (Selective Estrogen Receptors Modulators, SERM) che sulla mammella agisce come antiestrogeno, mentre in vagina ha una azione estrogenica stimolando la proliferazione dell'epitelio, la vascolarizzazione e la lubrificazione vaginale. Per questa sua azione l'ospemifene (la dose raccomandata è una compressa da 60 mg una volta al giorno) è approvato sia per tutte le donne che lamentano secchezza vaginale ma non sono candidate alla terapia ormonale e rifiutano la terapia locale vaginale. Ospemifene non è stato studiato in donne in trattamento per carcinoma mammario, e non sono disponibili dati sull'uso concomitante con medicinali utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario. Pertanto, l'uso dell'Ospemifene nelle donne con pregresso tumore della mammella deve essere consigliato solo dopo che sia stato completato il trattamento, inclusa la terapia adiuvante.

**Trattamento Laser:** Il trattamento dell'atrofia vaginale può avvalersi dell'utilizzo del laser, già ampiamente utilizzato in vari settori. Il trattamento laser vaginale (ad Erbium o frazionato a CO<sub>2</sub>) viene effettuato introducendo in vagina un manipolo che emette una luce laser a intensità e potenza controllate, è molto ben accettato dalla donna, essendo praticamente indolore. I vari protocolli prevedono generalmente un ciclo di 3 trattamenti a distanza di un mese l'uno dall'altro. Gli effetti sulla riduzione della secchezza e della dispareunia sono presenti in circa l'85% delle donne e si mantengono per circa 12-18 mesi dalla fine del ciclo di trattamento.

L'efficacia terapeutica è stata dimostrata non solo nella menopausa fisiologica ma anche nelle donne con grave ipoestrogenismo indotto dalle terapie per il carcinoma della mammella, ed è previsto nelle donne anche molto giovani la ripetizione di di trattamento, mantenendo negli anni la salute vaginale per garantire una normale vita sessuale ed un'adeguata qualità di vita, in un'ottica di integrazione terapeutica con altri presidi.



## **10.4 PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'**

Secondo i recenti dati AIOM/ AIRTUM, ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale (371.000 nuovi casi nel 2019, di cui 196.000 negli uomini e 175.000 nelle donne - stima AIRTUM); nonostante l'aumento dell'incidenza del numero di casi di tumori nelle fasce d'età <40 anni, grazie ai progressi raggiunti nell'ambito delle terapie oncologiche, la prognosi della maggior parte dei tumori che affligge la popolazione giovanile/adulta è in netto miglioramento, con tassi di sopravvivenza elevati. In questi casi le strategie terapeutiche compromettono, a volte anche in modo permanente, la funzione riproduttiva.

### **Preservazione fertilità femminile**

Il maggior rischio di infertilità iatrogena è associato agli agenti alchilanti, carboplatino e cisplatino. Un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomycin. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi (confermato). Il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età; la reversibilità della soppressione ovarica con LHRH analoghi dipende fortemente dall'età della paziente. Per quanto concerne le terapie a bersaglio molecolare i pochi dati a disposizione suggeriscono che trastuzumab, lapatinib e sulla loro associazione sembrano suggerire l'assenza di rischio aumentato di amenorrea oltre quello causato dalla chemioterapia.

Per quanto riguarda l'utilizzo della radioterapia nelle donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne con età inferiore ai 26 anni.

La possibile comparsa d'infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psicosociale ad essa legato, sono temi di importanza rilevante.

Le giovani donne presentano generalmente due preoccupazioni principali: i possibili effetti nocivi dei pregressi trattamenti antitumorali su una futura gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa in particolare nei casi di neoplasie endocrino-sensibili. Si sottolinea che spetta al clinico coinvolto nel percorso di tali patologie, orientare le pazienti con una corretta informazione.

Nelle Linee Guida AIOM si sottolinea che tutti/e le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva, devono essere adeguatamente informati/e sia del rischio di riduzione/perdita della fertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio; inoltre nei casi in cui si decida di applicare una tecnica di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) a pazienti che hanno avuto un tumore, è necessaria una corretta comunicazione, fra l'oncologo e il medico specialista in riproduzione umana al fine di definire un corretto timing della gravidanza che tenga conto del rischio di recidiva e della prognosi oncologica.

Come stabilito dalle linee guida dell'ASCO il counseling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva.

Con Delibera n. 809 del 4 agosto 2015 la Regione Toscana ha approvato il "Programma di preservazione della fertilità nei pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di

chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa”. La Regione Toscana ha ritenuto di disciplinare, in modo uniforme in tutto il territorio regionale, le modalità che consentano di preservare la propria fertilità, alle donne e agli uomini affetti da neoplasie maligne o con patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e alle donne affette da endometriosi severa; l’Allegato A alla DGR 809/2015 reca le indicazioni inerenti le tecniche, i relativi protocolli di esecuzione delle metodiche ed i criteri di inclusione ed esclusione, prevedendo che le prestazioni necessarie siano erogate con oneri a carico del SSR; con il DGR 777/2017 è stata costituita la rete clinica regionale per la prevenzione e cura dell’infertilità e individuate le strutture pubbliche che erogano le prestazioni di preservazione. Inoltre con il DGR n 849/2020 è stato approvato il percorso regionale di crioconservazione e trapianto del tessuto ovarico.

Le raccomandazioni Italiane per la conservazione della fertilità femminile sono rappresentate dalla crioconservazione dei gameti femminili e dalla crioconservazione del tessuto ovarico e non includono la crioconservazione di embrioni.

## **Tecniche di preservazione fertilità femminile**

### **Crioconservazione di tessuto ovarico (AIOM)**

E’ una tecnica ancora sperimentale, ha il vantaggio di non richiedere né un partner né una stimolazione ormonale, e consente potenzialmente di preservare sia la funzione riproduttiva sia l’attività steroidogenica. Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, evita il ritardo nell’inizio del trattamento chemioterapico stabilito, ma necessita di una laparoscopia per il prelievo di frammenti di corticale ovarica. Costituisce ad oggi l’unica alternativa applicabile alle pazienti pre-puberi.

Le controindicazioni assolute sono le patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) ed elevato rischio chirurgico.

L’intervento chirurgico laparoscopico, effettuato in anestesia generale e consiste nella asportazione di circa la metà del tessuto ovarico. I follicoli primordiali possono essere crioconservati, ma a causa dell’iniziale ischemia a cui vanno incontro durante il prelievo, una parte non trascurabile di questi follicoli può andare perduto, pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia. Il reimpianto può essere effettuato ortotopicamente (nelle sede ovarica dove è stato effettuato il prelievo) o eterotopicamente lontano dalle ovaie in siti particolarmente vascularizzati (per esempio sotto la pelle dell’avambraccio). Per il reimpianto ortotopico sono necessarie due laparoscopie a distanza di pochi giorni una dall’altra, la prima per creare il sito d’impianto e stimolare la neoangiogenesi, la seconda per disporre nel sito di impianto i frammenti di tessuto scongelati. La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene dopo entrambi i tipi di reimpianto nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). Ad oggi sono nati più di 130 bambini dopo reimpianto di tessuto ovarico.

### **Crioconservazione ovocitaria**

Dal gennaio 2013 la crioconservazione di gameti femminili non è più considerata una tecnica sperimentale. Questo approccio rappresenta un’importante strategia di preservazione della fertilità anche per quelle pazienti che non hanno un partner o che per motivi etico-religiosi non accettano il congelamento degli embrioni. E’ indicato in pazienti che hanno la possibilità di rinviare il

trattamento chemioterapico di circa 12-15 giorni con una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di gameti femminili.

La metodica prevede due fasi cliniche e una fase di laboratorio:

**1) Induzione della crescita follicolare multipla (stimolazione):** trattamento farmacologico con gonadotropine a dosi personalizzate per via sottocutanea associate ad una eventuale farmaco analogo antagonista del LHRH, per evitare l'ovulazione spontanea precoce.

La durata della stimolazione può variare da 9 a 13-15 giorni e deve essere "monitorata" con ecografie trans-vaginali seriate (circa ogni 2-3 giorni) e possibilmente con dosaggi di 17-beta estradiolo, per modulare i dosaggi di gonadotropine in relazione alla risposta; in presenza di follicoli del diametro adeguato (17-18 mm di  $\varnothing$ ) si induce l'ovulazione con hCG e si programma il prelievo eco-guidato dei gameti femminili a 36 ore.

Nei protocolli standard l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia.

Per le pazienti oncologiche, sono stati quindi proposti dei "**protocolli di emergenza**" che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa. Per donne con **tumori ormono-responsivi** (mammella, endometrio), sono stati sviluppati approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o letrozolo, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni.

In Italia una nota AIFA controindica l'uso di letrozolo in donne in stato ormonale pre- menopausale sulla base di un presunto rischio teratogeno riportato in un abstract presentato alla ASRM nel 2005 286 ma non confermato da più ampie casistiche. Tuttavia dal momento che gli unici studi di sicurezza nelle pazienti con tumori ormonosensibili sottoposte a stimolazione sono stati fatti utilizzando protocolli con letrozolo, attualmente l'uso di questo farmaco è entrato nella pratica clinica.

Nei casi in cui ci sia stato un basso recupero ovocitario nel primo ciclo di stimolazione, se l'oncologo non ritiene urgente l'inizio della chemioterapia, è indicato proporre un secondo ciclo (**Dual-stim**) da iniziare a distanza di circa 5 giorni dal prelievo ovocitario precedente, con stimolazione di circa 10 giorni, per crioconservare più ovociti e aumentare l'efficacia della tecnica.

La sindrome da iperstimolazione ovarica è una temibile complicanza della fase di "stimolazione" che nelle forme più gravi (0.5-1% dei cicli di riproduzione assistita), si manifesta con eccessivo aumento del volume ovarico, versamento pelvi-peritoneale, emoconcentrazione con possibile rischio trombotico, alterazione della funzionalità epatica e renale.

In queste situazioni può rendersi necessario il ricovero e terapie specifiche.

**2) Prelievo eco guidato di gameti femminili:** è una procedura invasiva della durata di circa 10 minuti che viene eseguita in regime di chirurgia ambulatoriale in sedoanalgesia.

Le complicanze legate a questa fase (emorragie e perforazioni di organi addominali) sono estremamente rare.

**3) Valutazione, selezione e crioconservazione dei gameti femminili:** I gameti femminili prelevati vengono valutati dal biologo e quelli in metafase II vengono crioconservati o con tecnica slow-freezing (in passato) con tassi di sopravvivenza del 60-70% o con la vitrificazione. L'applicazione clinica della crioconservazione dei gameti femminili è stata più lenta e difficile di quella degli embrioni perché la cellula uovo è molto più sensibile ai danni da congelamento e per molto tempo i

tassi di sopravvivenza ovocitaria allo scongelamento e di fertilizzazione sono stati bassi. Ad oggi la tecnica di vitrificazione dei gameti femminili riporta tassi di sopravvivenza del 90%.

### **Criopreservazione di gameti femminili immaturi o maturati in vitro**

Fra le strategie “emergenti”, va compresa anche la crioconservazione di gameti femminili immaturi o maturati in vitro. Questa metodica prevede di effettuare un prelievo di gameti femminili senza stimolazione o con una minima stimolazione di 3-5 giorni. I gameti femminili immaturi possono essere maturati in vitro e crioconservati o crioconservati allo stadio di vescicola germinale (GV) o non maturi (MI) e poi maturati in vitro allo scongelamento prima della inseminazione. Il prelievo di gameti femminili immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione. Al momento i risultati della crioconservazione di gameti femminili maturati in vitro e ancor di più quelli della crioconservazione di gameti femminili immaturi, sono inferiori a quelli ottenuti con i gameti femminili Metafase II.

#### **1. Scopo**

La presente procedura ha lo scopo di definire le modalità di gestione del percorso nei soggetti affetti da neoplasie maligne mammarie con previsione di chemio/radioterapia secondo le DGR n. 809/2015, n. 777/2017, n. 72/2018 e del decreto n. 991/2019, Delibera 849 0772020 Allegato B. Lo scopo è descrivere il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in accordo a quanto previsto dagli atti regionali ed in particolare:

- supportare e guidare tali soggetti all'interno dei servizi in modo da poter affrontare in modo rapido e diretto le problematiche cliniche legate alla malattia e la possibilità di preservare la fertilità
- ottimizzare l'integrazione delle diverse figure professionali oncologiche con quelle cliniche e biologiche del Centro di PMA al fine di “informare” con tempestività i soggetti coinvolti.
- programmare la consulenza con gli specialisti del Centro per Preservazione Fertilità di riferimento territoriale per l'Area Vasta\* (CPF) che prenderà in carico il caso entro un tempo max di 24-72 ore
- attivare prontamente, in caso di conferma, la tecnica di preservazione stabilita senza compromettere l'iter terapeutico stabilito per la malattia
- ottimizzare la continuità assistenziale dopo l'effettuazione della procedura

Tale strumento potrà essere messo a disposizione per eventuali interazioni in ottica di rete, in particolare per quando concerne la crioconservazione del tessuto ovarico, la attivazione della rete consente di modulare il percorso favorendo la massima prossimità possibile nella fase di prelievo dei frammenti che potrà essere effettuata dalle strutture di Ostetricia e Ginecologia o eventualmente di Chirurgia Generale della rete ospedaliera regionale.

#### **\*CPF:**

**-Area Vasta Nord-Ovest:** Responsabile Dr. Cela Vito Centro PMA Azienda Universitaria Ospedaliera Pisana tel. 050992948 ( dal lunedì al venerdì 12.00-14.00), Fax: 050993678; per urgenze tel. 050993783 (dal lunedì al venerdì dalle 7.30 alle 14.00); tel. 3666457983 (dal lunedì

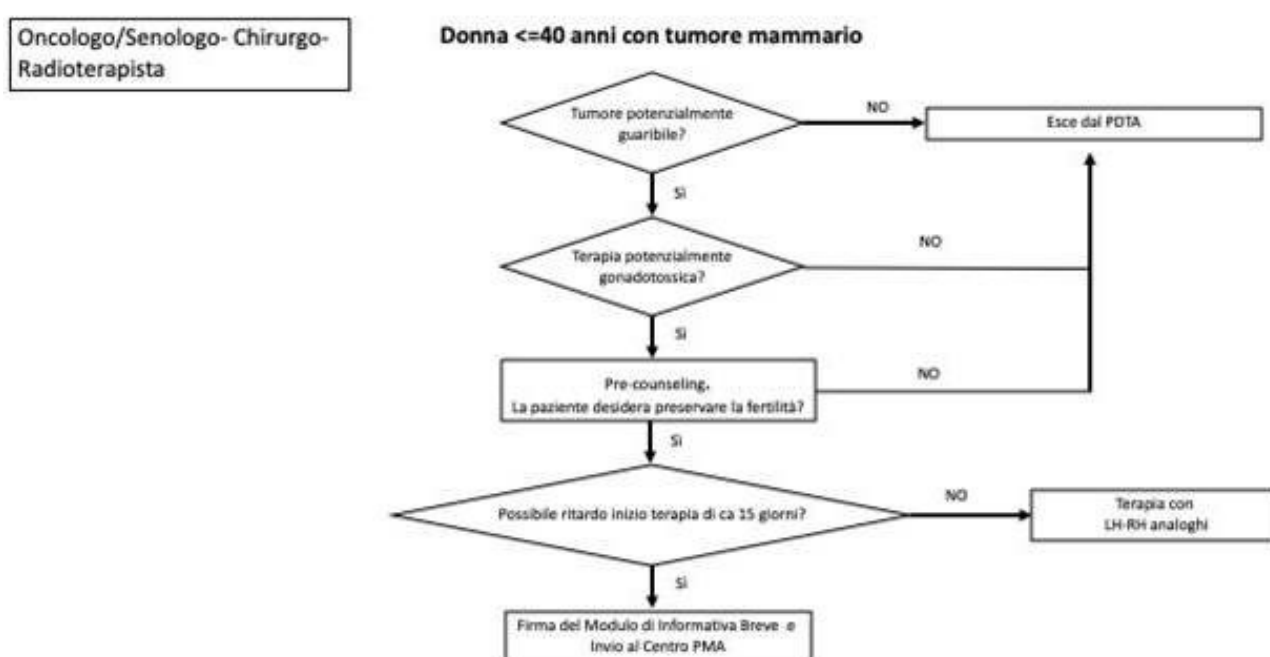
al venerdì dalle ore 14.00 alle 20.00; sabato, domenica e festivi dalle ore 8.00 alle 20.00).  
mail: [fecondazioneassisitita@ao-pisa.toscana.it](mailto:fecondazioneassisitita@ao-pisa.toscana.it)

**-Area Vasta Centro:** Responsabile Prof.ssa Coccia M. Elisabetta SOD PMA Azienda Universitaria Ospedaliera Careggi tel. 0557949369 dal lunedì al venerdì 11.00-13-30; tel. 0557946147 pomeriggio e sabato mattina;

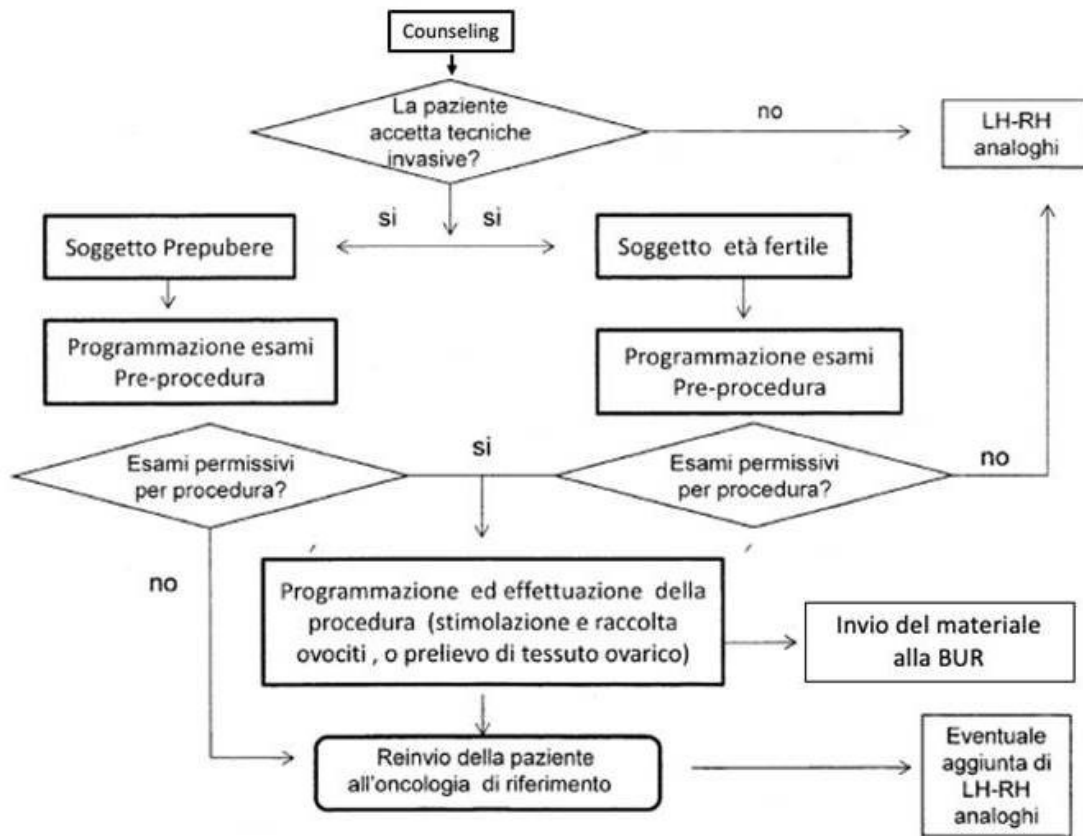
per urgenze n tel. 3492229108; mail: [pmapreservazione@aou-careggi.toscana.it](mailto:pmapreservazione@aou-careggi.toscana.it)

**-Area Vasta Sud-Est:** Responsabile Prof. Mencaglia Luca Centro PMA Azienda Ospedaliera Santa Margherita La Fratta tel 0575639278 fax 0575639275; mail: [info@retepma.it](mailto:info@retepma.it).

Flow-chart n. 10: Percorso per la donna

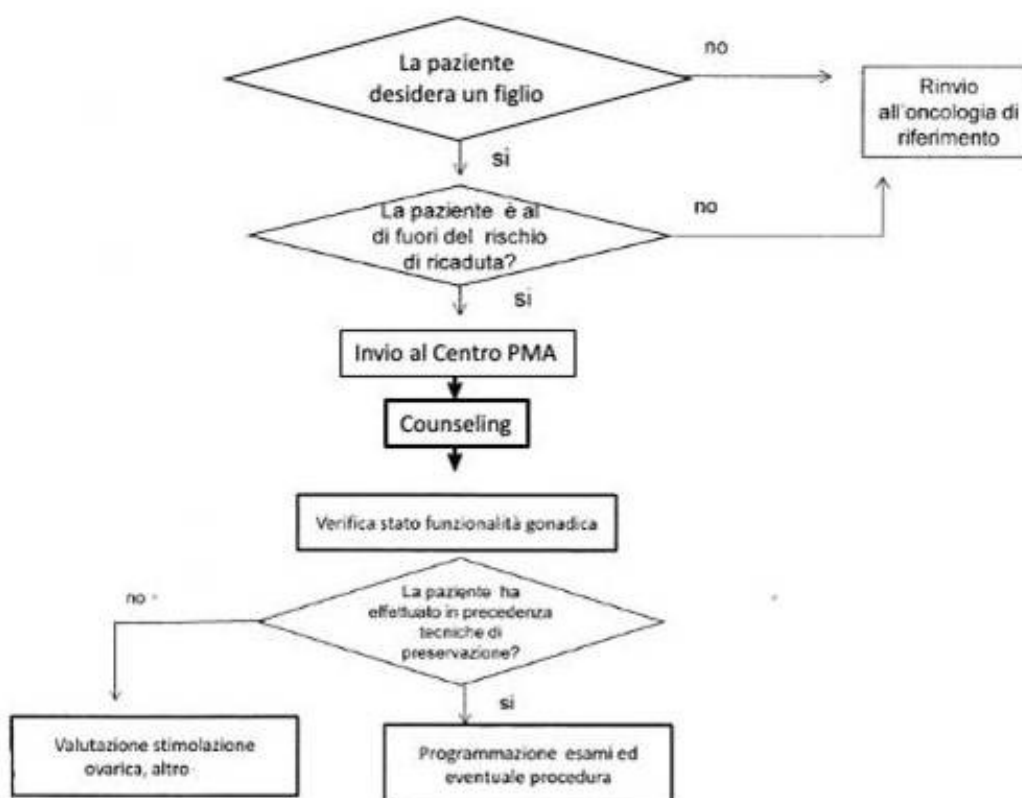


### Arrivo della paziente al Centro PMA



**\*Nel caso in cui sia scelta la procedura di preservazione della fertilità con crioconservazione di tessuto ovarico, l'intervento chirurgico può essere effettuato in un Ospedale individuato nel territorio regionale e in tal caso il materiale prelevato deve essere avvisato il Centro di Riferimento di Area Vasta.**

#### PAZIENTE IN ETÀ FERTILE SOTTOPOSTA A TRATTAMENTI ANTITUMORALI GONADOTOSSICI



#### Modalità operative

Il percorso assistenziale dei soggetti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia si avvale del coinvolgimento di diverse figure professionali che compongono una équipe multidisciplinare dedicata alla gestione della patologia nelle diverse fasi evolutive della malattia. L'équipe multidisciplinare è composta dai seguenti professionisti: Ginecologo della PMA, Gruppo Oncologico Multidisciplinare, Radiologi senologi, Chirurghi oncologi, Chirurghi oncologici e ricostruttivi, Ematologi, Oncologi medici, Radioterapisti, Ginecologici Oncologici, Genetisti, Farmacisti, Anestesisti, Psicologi.

Da questa collaborazione nasce la possibilità di intercettare prontamente i casi che sono eleggibili per la preservazione della fertilità e si potrà garantire un trattamento adeguato della malattia primaria e preservando la fertilità grazie alla conservazione dei gameti.

#### Percorso di preservazione della fertilità in pazienti di sesso femminile

Ai fini di una preservazione della fertilità femminile nelle pazienti affette da neoplasie maligne viene offerta in prima istanza la criopreservazione dei gameti femminili eccezion fatta per le pazienti in età pre-pubere, nelle donne nelle quali non è possibile ritardare l'inizio delle terapie oncologiche o che hanno un controindicazione alla terapia di stimolazione ovarica.

I criteri d'inclusione ed esclusione rispettano quanto dettato nella delibera RT n. 809 / 2015:

#### Crioconservazione gameti femminili

##### Criteri d'inclusione

- Donna in età fertile con età  $\leq 40^*$  (per le donne con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto).

- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo dei gameti femminili.

#### **Criteri d'esclusione**

- Patologie concomitanti che possono interferire con le procedure collegate al prelievo dei gameti/tessuto
- Malattia oncologica a prognosi quoad vitam infausta

\*Nel counseling oncoriproduttivo, le pazienti >40 anni e/o con una ridotta riserva ovarica nelle quali si preveda un basso recupero ovocitario devono essere informate che la crioconservazione ovocitaria, nel loro caso, ha un'efficacia ridotta.

#### **Crioconservazione di tessuto ovarico:**

##### **Criteri d'inclusione**

- Donna in età fertile con età  $\leq 35$  (per le donne con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto).
- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre con modalità non ritardabile a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Basso/medio rischio di metastasi ovariche

##### **Criteri d'esclusione**

- Patologie concomitanti che possono interferire con le procedure collegate al prelievo dei gameti/tessuto
- Malattia oncologica a prognosi quoad vitam infausta
- Alto rischio di metastasi ovariche: leucemie, neuroblastoma, linfoma di Burkitt, carcinoma ovarico

#### **Accesso al programma (vedere flow-chart n. 10)**

- La paziente viene individuata dai medici del GOM e/o dalle figure specialistiche che si occupano di pazienti affette da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia. Tali figure verificano la possibilità di procedere a crioconservazione dei gameti femminili, in termini di stato clinico della paziente e della possibilità di rimandare le terapie oncologiche di circa 15 giorni e procedono a far firmare alla paziente il "modulo informativo breve" alla preservazione (vedi allegato 1).
- La paziente viene indirizzata al Centro per Preservazione Fertilità di riferimento territoriale per l'Area Vasta (CPF). I clinici dell'equipe valutano il caso sulla base della documentazione sanitaria in possesso, riverificano la presenza di criteri di inclusione secondo delibera, con valutazione dello staging della malattia e degli esami strumentali e/o esame istologico, nei casi di patologia tumorale.
- I clinici dell'equipe raccolgono i dati anamnestici con la compilazione di una cartella clinica cartacea/informatizzata.



- Al termine della consulenza viene valutata la fattibilità della tecnica di preservazione, i clinici mettono a conoscenza la paziente della possibilità di preservare la fertilità, ed espongono le alternative a disposizione: la crioconservazione di gameti femminili o, nei casi idonei da protocollo, del tessuto ovarico; inoltre vengono specificate le probabilità di successo della tecnica di congelamento e di scongelamento dei gameti femminili o del tessuto ovarico.
- La paziente viene informata sulla metodica, viene spiegata la tempistica, i farmaci e gli accessi in ospedale per i controlli di monitoraggio ecografico e di dosaggio ormonale.
- Si concorda, con il clinico inviante, la fattibilità in relazione ai tempi d'inizio del programma terapeutico definito per la malattia, si consegnano il consenso informato, l'informativa specifica
- Viene offerta una assistenza psicologica

### **Crioconservazione dei gameti femminili: Procedura**

**I fase** (al primo incontro con la paziente): in caso di assenso alla procedura si procede a:

- compilazione delle richieste di esami ematochimici.
- visita ginecologica ed ecografia transvaginale con valutazione anatomica di utero, ovaie e della riserva ovarica con la conta dei follicoli antrali.
- prescrizione dei farmaci con compilazione della Nota 74 per i farmaci quali le gonadotropine e la prescrizione di ulteriori farmaci non in Nota ( analoghi GnRH antagonisti)
- compilazione schema di trattamento farmacologico
- prenotazione per monitoraggio ovulazione

**II fase:** La paziente inizia la **stimolazione farmacologica ovarica** con le gonadotropine a dosi personalizzate. Per le pazienti oncologiche, al fine di ridurre i tempi, è previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che permette l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale, anche lo stesso giorno della consulenza. Per le donne con tumori ormono-responsivi sono stati sviluppati protocolli che utilizzano Letrozolo, inibitore dell'aromatasi, alla dose di 5 mg/die, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad alte concentrazioni di estrogeni.

**III fase - clinica: prelievo ovocitario (pick-up)** avviene per via transvaginale ecoguidata in sedoanalgesia e consiste nella puntura dei follicoli. E' una procedura di chirurgia ambulatoriale, ha una durata di circa 5-10 min. La dimissione della paziente è in genere possibile nell'arco di due ore.

**- laboratorio: Valutazione ovocitaria e crioconservazione:** Il liquido follicolare viene controllato dai biologi e i gameti femminili recuperati vengono valutati allo stereo microscopio al fine di identificare quelli idonei alla crioconservazione. I gameti femminili, poi, sono mantenuti in terreno di coltura sino al momento della procedura di crioconservazione. Si procede alla crioconservazione di soli gameti femminili maturi, cioè allo stadio di Metafase II per lo più utilizzando la metodica di vitrificazione. I gameti femminili crioconservati potranno essere mantenuti per anni.

Il materiale biologico (gameti e tessuti) viene conservato per long-storage presso la banca autorizzata (BUR) e la conservazione è a carico del SSR fino al compimento del 43° anno di età. Ogni 3 anni comunque dovrà essere rinnovato il consenso per la conservazione del materiale.

### **Crioconservazione tessuto ovarico o di ovaio in toto: Procedura**

Si prosegue come nella fase I della procedura della crioconservazione dei gameti femminili. Nella fase di somministrazione del **consenso informato** sono illustrate le varie fasi della metodica di crioconservazione del tessuto ovarico, ed esplicitati in particolare i rischi connessi all'intervento chirurgico di laparoscopia. Vengono specificati le probabilità di successo della tecnica, i rischi connessi alla tecnica di scongelamento del tessuto ovarico e le possibilità di ripresa di attività del tessuto ovarico. Vengono inoltre dettagliate alcune specifiche procedure, in particolare la necessità di nuovo intervento chirurgico per il trapianto dei frammenti di ovaio al momento dello scongelamento, la necessità di rinnovo triennale del consenso alla crioconservazione. In ottica di rete, se la proposta di crioconservazione di tessuto ovarico è accettata si procede a fissare data della procedura chirurgica presso la sede del centro di riferimento di preservazione della fertilità di Area Vasta o l'ospedale individuato. Nell'ultimo caso viene contattata l'equipe regionale dedicata a raccolta e trasporto del tessuto ovarico.

L' **intervento di prelievo del tessuto ovarico** viene effettuato in laparoscopia. Si prelevano frammenti di corticale ovarica. I frammenti di ovaio sono asportati tramite endobag per evitare la contaminazione. La degenza in ospedale è di circa 1-2 gg.

### **Valutazione dei frammenti ovarici e congelamento**

La biopsia verrà immersa in 3-5 ml di una soluzione di terreno tamponato specifico a 4°C. Nel laboratorio biologico il campione biotico viene dissezionato in sottili strip e si procede alla sua crioconservazione. Alla fine del ciclo di congelamento le cryovials saranno stoccate in azoto liquido, nella posizione prevista nella criobanca. Di questi frammenti un campione (corticale+midollare) viene inviato all'esame istologico anche per valutare la densità follicolare e l'eventuale presenza di metastasi, nei casi di indicazione per tumore.

### **Analoghi Del GnRH**

Il razionale dell'utilizzo degli analoghi Gn-RH (triptorelin, goserelin, buserelin, leuprolide) allo scopo di ridurre la tossicità ovarica della chemioterapia, è basato sull'osservazione che la chemioterapia colpisce maggiormente i tessuti con rapido turn-over cellulare e che, pertanto, l'inibizione dell'attività ovarica durante la terapia antitumorale potrebbe proteggere le ovaie stesse dall'effetto della chemioterapia. La somministrazione di analoghi del GnRH sopprime quindi la funzione ovarica, determinando una riduzione potenziale dell'effetto tossico della chemioterapia.

## **10.5 MEDICINA INTEGRATA PER IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA**

Numerosi sono gli atti amministrativi della Regione Toscana che introducono le medicine complementari (MC) nei Livelli Essenziali di Assistenza regionali, definiscono le modalità di integrazione di questi trattamenti nella rete oncologica regionale e stabiliscono il diritto dei cittadini a essere curati con tali medicine prevedendone l'offerta terapeutica all'interno dei PDTA rivolti al paziente oncologico (fra questi si segnalano la DGR n. 418/2015, la DGR 1224/2016, la DGR n. 642/2019, la DGR 1446/2019 e il decreto 11285/2020. In particolare il documento di indirizzo pluriennale in ambito oncologico approvato con DGR 634/2019, a proposito della politica di integrazione, rafforzamento e continuità con altre reti cliniche, individua la necessità di costruire

collegamenti sistematizzati e reciproci scambi anche con la rete delle medicine complementari e integrate).

La letteratura internazionale documenta l'efficacia e la sicurezza delle medicine complementari nel trattamento del tumore della mammella. Diverse linee guida internazionali (Society for Integrative Oncology 2017, American Society of Clinical Oncology 2018, European School of Oncology ed European Society for Medical Oncology 2018, National Comprehensive Cancer Network 2020) supportano l'utilizzo dell'agopuntura per nausea e vomito da chemioterapia, ansia, disturbi dell'umore, astenia, dolore, vampate e per migliorare la qualità della vita. Recenti review sistematiche e meta-analisi inoltre mostrano che l'agopuntura e la moxibustione sono sicure e possono contribuire a migliorare il linfedema (Chien et al. The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis; Integr Cancer Ther. 2019, 18:1-9; Jin et al. Effectiveness and Safety of Acupuncture Moxibustion Therapy Used in Breast Cancer-Related Lymphedema: A Sistematic Review and Meta-Analysis; Evid Based Complement Alternat Med. 2020 May).

La fitoterapia può alleviare diversi sintomi legati alle terapie oncologiche: le piante medicinali maggiormente studiate sono il ginseng (*Panax ginseng*) e il Guaranà (*Paullinia cupana*) per contrastare l'astenia, l'Aloe (*Aloe vera*) nel trattamento della mucosite correlata a terapie antitumorali (Sahebamee et al. 2015). Gli estratti di Zenzero (*Zingiber officinale*) sono indicati per trattare nausea e vomito post-chemioterapia (Davis et al. 2016; Bossi et al. 2016) mentre l'OE di Lavanda (*Lavandula officinalis*) ha mostrato un'interessante attività ansiolitica e lo Zafferano (*Crocus sativus*) è indicato nella sindrome depressiva correlata alla malattia (Lopresti et al. 2014).

Per l'omeopatia sono stati pubblicati studi positivi soprattutto sul trattamento dei disturbi correlati alla terapia ormonale soppressiva in donne con tumori ormonodipendenti e in particolare con carcinoma della mammella. La medicina omeopatica può essere utilizzata per ridurre il disagio dei disturbi vasomotori (Clover et al. 2002; Thompson e Relton 2009), ma anche della radiodermite, come sottolineano i lavori pubblicati in letteratura (Balzarini et al. 2000; Pommier et al. 2004), inclusa una review della Cochrane (Kassab S. 2009), nonché studi osservazionali più recenti.

La letteratura scientifica è concorde sulla bassa incidenza di effetti avversi correlati all'utilizzo dell'agopuntura che sono per lo più di lieve entità e transitori, se questa è praticata da personale medico opportunamente formato. Considerazioni analoghe si possono fare per l'omeopatia, considerata estremamente sicura e con effetti avversi minimi o inesistenti, anche in relazione alla diluizione dei medicinali omeopatici. Per quanto riguarda i fitoterapici, occorre prestare particolare attenzione alle interazioni con alcune classi di farmaci utilizzati in oncologia. Il fenomeno dell'interazione fra erbe e farmaci oncologici è comunque stato sottoposto a valutazione ed esistono indicazioni per una loro prescrizione sicura.

In via generale gli ambiti di utilizzo delle medicine complementari in oncologia riguardano:

- il trattamento pre-, intra- e post-operatorio del dolore in particolare della spalla, del torace (post inserimento espansore), del linfedema e delle aderenze cicatriziali, della nausea e del vomito
- il trattamento degli effetti collaterali delle terapie mediche come chemioterapia (nausea e vomito, astenia, neuropatie periferiche), ormonoterapia (dolori da inibitori dell'aromatasi e sintomi da deprivazione estrogenica come ad esempio le vampate)
- il trattamento degli effetti collaterali della radioterapia (mucosite, radiodermite)

- il trattamento dei disturbi d'ansia, del tono dell'umore e del sonno nelle varie fasi di malattia

Secondo la normativa nazionale l'agopuntura, la fitoterapia e l'omeopatia sono discipline di pertinenza medica mentre altre tecniche di Medicina Tradizionale Cinese (auricoloterapia, fior di prugna, digitopressione ecc.) possono essere effettuate da altro personale sanitario opportunamente formato.

Pertanto si propone un modello organizzativo che prevede:

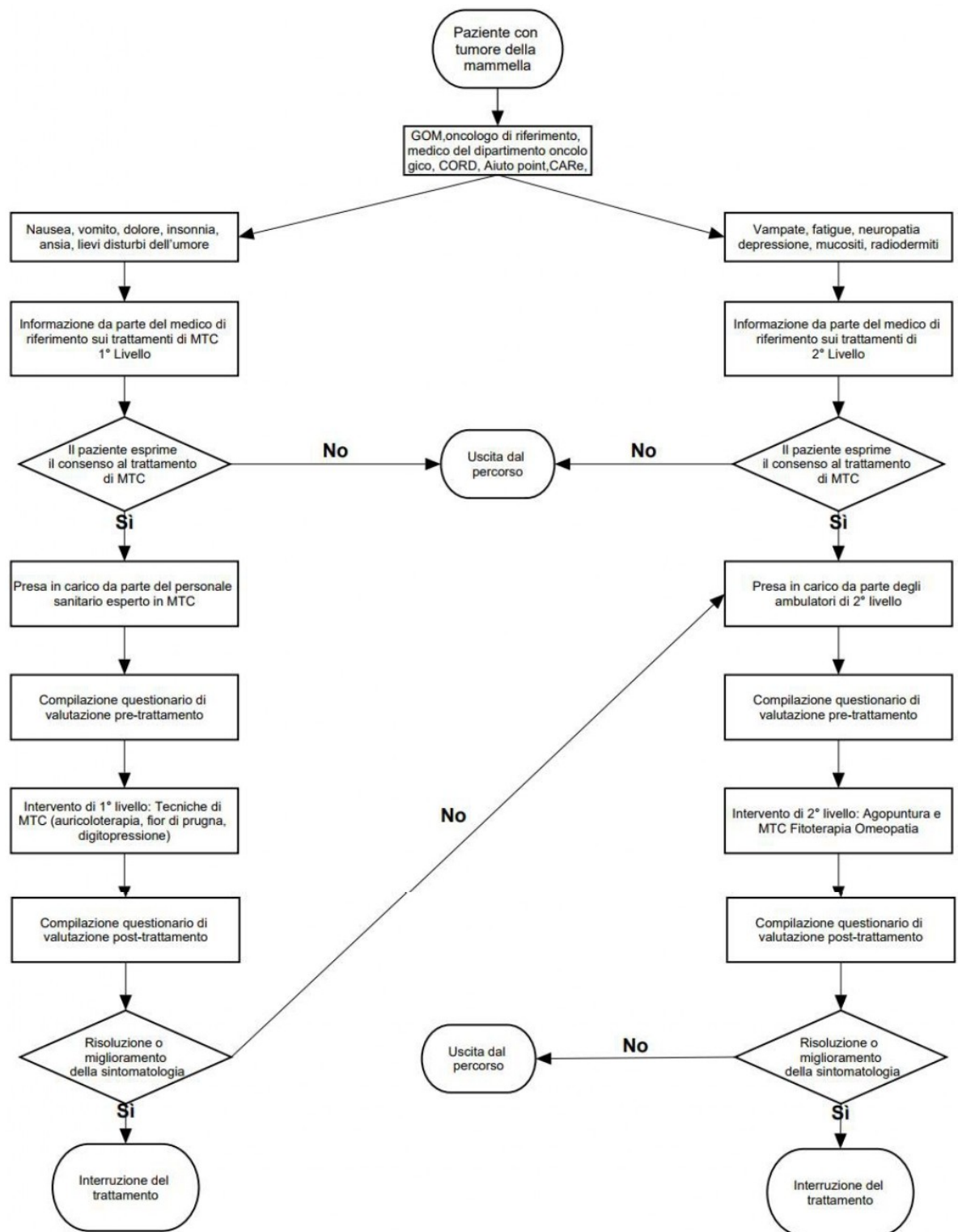
- **interventi di primo livello** - esclusivamente con tecniche di MTC, realizzati, previa indicazione del medico responsabile del percorso assistenziale, da personale infermieristico o di altro profilo sanitario dei dipartimenti oncologici, opportunamente formato per il trattamento di nausea, vomito, dolore, insonnia, ansia, lievi disturbi dell'umore e per il miglioramento della qualità della vita. L'attività di MTC dovrà entrare a far parte della regolare attività del reparto, coprendo l'intero orario di cura.
- **interventi di secondo livello** - trattamento presso gli ambulatori di MC degli altri sintomi e dei casi resistenti ai trattamenti di primo livello come specificato nella tabella successiva.

#### Utilizzo delle medicine complementari nei principali effetti avversi delle terapie oncologiche.

La tabella indica i sintomi per i quali è possibile ricorrere in sicurezza alle MC sulla base dei dati di letteratura e della esperienza clinica consolidata.

	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Nausea e vomito post-chirurgico o post-chemioterapia	X	X	
Dolore chirurgico (pre-, intra- e post-operatorio)	X	X	
Prevenzione ematomi ed edemi post-chirurgici		X	X
Linfedema	X	X	
Cicatrici	X		
Astenia	X	X	
Neuropatie periferiche	X	X	
Dolori da inibitori dell'aromatasi	X	X	
Vampate di calore	X	X	X
Ansia, depressione e insonnia	X	X	
Xerostomia	X		
Mucosite	X	X	X
Radiodermite	X	X	X
Qualità della vita	X		X

**Flow-chart n.11 percorso per valutazione /inserimento in percorsi di medicina integrata**



## BIBLIOGRAFIA

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità.

Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali e a quanto già esiste in letteratura in merito ai modelli di organizzazione a rete dei servizi oncologici.

Le fonti a cui si fa riferimento sono le seguenti:

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) su "Assistenza psicosociale dei malati oncologici", 2019

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) su "Neoplasie della mammella", 2020

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) su "Preservazione Della Fertilità Nei Pazienti Oncologici", 2020

Linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), 2019

Linee guida dell'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)

Linee guida dell'American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica (AIRO), "Best Clinical Practice nella radioterapia dei tumori della mammella", 2019

Documento AIOM - Società Italiana Cure Palliative (SICP), "Cure Palliative Precoci e Simultanee", 2015

Manuale della Società Italiana Embriologia Riproduzione e Ricerca (SIERR) "Manuale per la gestione di un laboratorio PMA. Strumenti per l'applicazione dei D. Lgs. 191/2007 e 16/20100 nei laboratori di procreazione medicalmente assistita", 2012

Società Italiana di Psico-Oncologia, "Standard, opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psico-oncologica", 2012

Istituto Toscano Tumori, Regione Toscana - Psiconcologia: percorsi strumenti prospettive di ricerca, 2010

Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. "Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion." Fertility and Sterility, 2014

Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and American Society for Assisted Reproductive Technology, 2013. "Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline." Fertility and Sterility, 2014

Guidelines on the standards for the training of specialized health professionals dealing with breast cancer, EUSOMA 2007

The Requirements of a specialist Breast Centre, EUSOMA 2020

Quality Indicators in Breast Cancer care: An update from the Eusoma Working Group, EUSOMA 2017

Aifa - Determinazione n° 446/2017 del 14/03/2017 – Aggiornamento della Nota 79

Decreto MEF/2011 – Dematerializzazione della ricetta medica cartacea

DGR n. 927/2007 - Istituto Toscano Tumori- Direttive alle Aziende per l'attivazione delle Unità Multidisciplinari di Senologia

Conferenza Stato-Regioni rep. atti n. 185/CSR del 18 dicembre 2014 “Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia”

DGR n. 272/2014 – Riordino della Rete chirurgica oncologica toscana: primi indirizzi alle Aziende Sanitarie per la costituzione della Rete dei Centri di Senologia e requisiti organizzativo-assistenziali degli stessi

DGR n. 268/2019 – Rete Oncologica Regionale - Istituzione Rete Clinica Senologica

DGR 634/2019 - Approvazione Documento di indirizzo pluriennale in ambito oncologico

DGR n. 875/2016 – Estensione del Percorso di screening mammografico organizzato alle cittadine residenti dai 45 ai 74 anni di età e nuovi Percorsi Innovativi. Nuova tariffa HPV. Ripartizioni fondi ai sensi della delibera n.1043/2012.

DGR n. 1589/2019 – Riorganizzazione dei Programmi di Screening in Regione Toscana. Revoca DGR n. 1342/2004.

DGR n. 1096/2017 – DGR 1068/2016: approvazione indicazioni per la creazione di agende per le visite di Follow Up Oncologico

DGR n. 1068/2016 - Indirizzi regionali per la revisione delle modalità organizzative nella gestione del follow up oncologico.

Decreto n. 14254/2016 - Approvazione documento tecnico "Protocolli di Follow Up Oncologico".

DGR n. 1370/2018 - Programmi di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2 ed alla relativa esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie inserite nei protocolli di sorveglianza periodica in favore di tali soggetti.

DGR n. 1057/2020 - Sostituzione Allegati A e B della delibera GRT n. 1370/2018: "Programmi di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2 ed alla relativa esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie inserite nei protocolli di sorveglianza periodica in favore di tali soggetti". Aggiornamento tariffario regionale. Prenotazione risorse.

DGR n. 32 del 14.1.2019 - Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per le neoplasie dell'età adulta nell'ambito della rete oncologica regionale. Disciplina

DGR n. 809/2015 - Preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa. Aggiornamento nomenclatore regionale.

DGR n. 777/2017 - Costituzione della rete clinica " Rete Regionale per la Prevenzione e cura dell'infertilità"

DGR n. 72/2018 - DGR 809/2015: Preservazione della fertilità nei soggetti affetti da patologia oncologica. Definizione del percorso assistenziale.

Decreto n. 991/2019 - Linee di indirizzo Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) sulla Procreazione Medicalmente Assistita

DGR n. 849/2020 - DGR 809/2015: Approvazione progetto "Percorso regionale Crioconservazione e Trapianto del Tessuto Ovarico". Recepimento del documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione del percorso diagnostico assistenziale (PTDA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità"

DGR n. 418/2015 - Integrazione delle medicine complementari nella Rete oncologica dell'Istituto Toscano Tumori.

DGR n. 642/2019 - Definizione del sistema toscano per la medicina integrata - revoca DGR n. 623/2007

DGR n. 1446/2019 - Approvazione programma di attività 2019-2021 delle strutture di riferimento regionali per le Medicine Complementari; indirizzo alle aziende sanitarie per la riorganizzazione delle attività di Medicina Complementare Integrata

Decreto n. 11285/2020 - Istituzione gruppo di lavoro “Integrazione delle medicine complementari nella Rete oncologica”