

Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori della mammella

Sommario

1. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN TOSCANA	3
2. I CENTRI DI SENOLOGIA / BREAST UNIT E LA RETE SENOLOGICA REGIONALE	6
3. IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN REGIONE TOSCANA	8
4. PERCORSO PER LA VALUTAZIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER TUMORE ALLA MAMMELLA	10
5. DIAGNOSTICA SENOLOGICA CLINICA	14
6. DIAGNOSTICA CITOLOGICA/ISTOPATOLOGICA	21
7. TRATTAMENTO CHIRURGICO	24
7.1 LA RIABILITAZIONE SPECIALISTICA	28
8. LA RADIOTERAPIA	30
9. TERAPIA SISTEMICA NEO/ADIUVANTE	33
10. IL FOLLOW UP DEL CARCINOMA MAMMARIO	38
11. MALATTIA AVANZATA	40
11.1 CURE SIMULTANEE E PALLIATIVE	42
12. ULTERIORI PERCORSI DI SUPPORTO PER PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO .	43
12.1 ASSISTENZA PSICONCOLOGICA	43
12.2 PROBLEMATICHE OSTEOARTICOLARI.....	44
12.3 SINTOMI DA DEPRIVAZIONE ESTROGENICA.....	45
12.4 PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ.....	46
12.5 MEDICINA INTEGRATA PER IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA	48
13. INDICATORI DI QUALITÀ.....	50
BIBLIOGRAFIA	54

1. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN TOSCANA

Il tumore della mammella rappresenta in Toscana la forma neoplastica più frequente tra le donne in tutte le classi di età e costituisce circa il 30% di tutte le diagnosi oncologiche nel sesso femminile.

Nel periodo 2013-2017 sono stati diagnosticati, secondo i dati rilevati dal Registro Toscano Tumori, circa 3500 casi di tumore della mammella ogni anno, con un tasso di incidenza standardizzato pari a 152,4 per 100.000 donne, in linea con i dati nazionali che indicano un tasso di incidenza medio pari a 149,7 per 100.000 donne, maggiore nel Nord e nel Centro Italia rispetto al Sud Italia (1).

Il tumore della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne di qualunque età, ma il rischio di sviluppare un tumore della mammella nell'arco della vita, che in generale riguarda 1 donna su 8, aumenta con l'aumentare dell'età (figura 1): la probabilità di ricevere una diagnosi di tumore della mammella è infatti del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21).

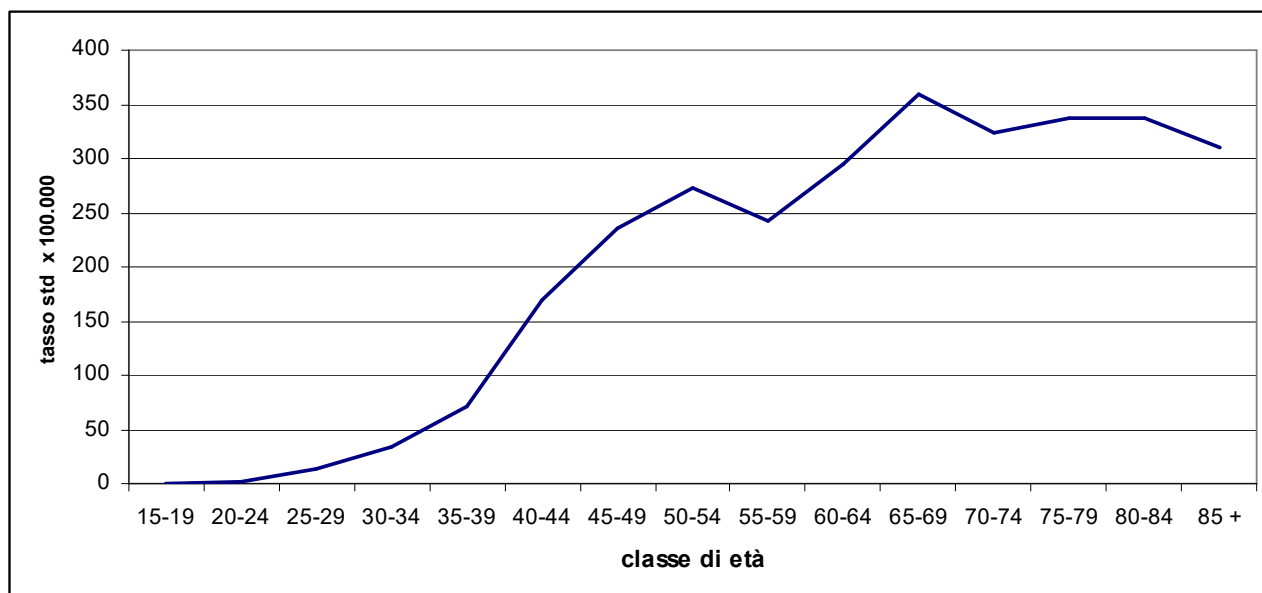


Fig. 1 *Incidenza tumore della mammella femminile classi, Toscana 2015-2017. Tassi standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013)*

L'incidenza del tumore della mammella in Toscana ha raggiunto la stabilità a partire dai primi anni 2000, dopo un aumento che ha riguardato sia le donne con età inferiore a 50 anni, che le donne con età intermedia, mentre appare ancora in aumento fra le più anziane (Figura 2). Dati italiani, tuttavia, documentano un recente lieve aumento di incidenza (+1,6%) anche classe di età più giovane (1).

Continua invece a calare in maniera significativa la mortalità (-1% per anno), sia per l'efficacia delle nuove terapie sia per la diagnosi precoce, che permette di individuare il tumore in una fase iniziale (figura 2).

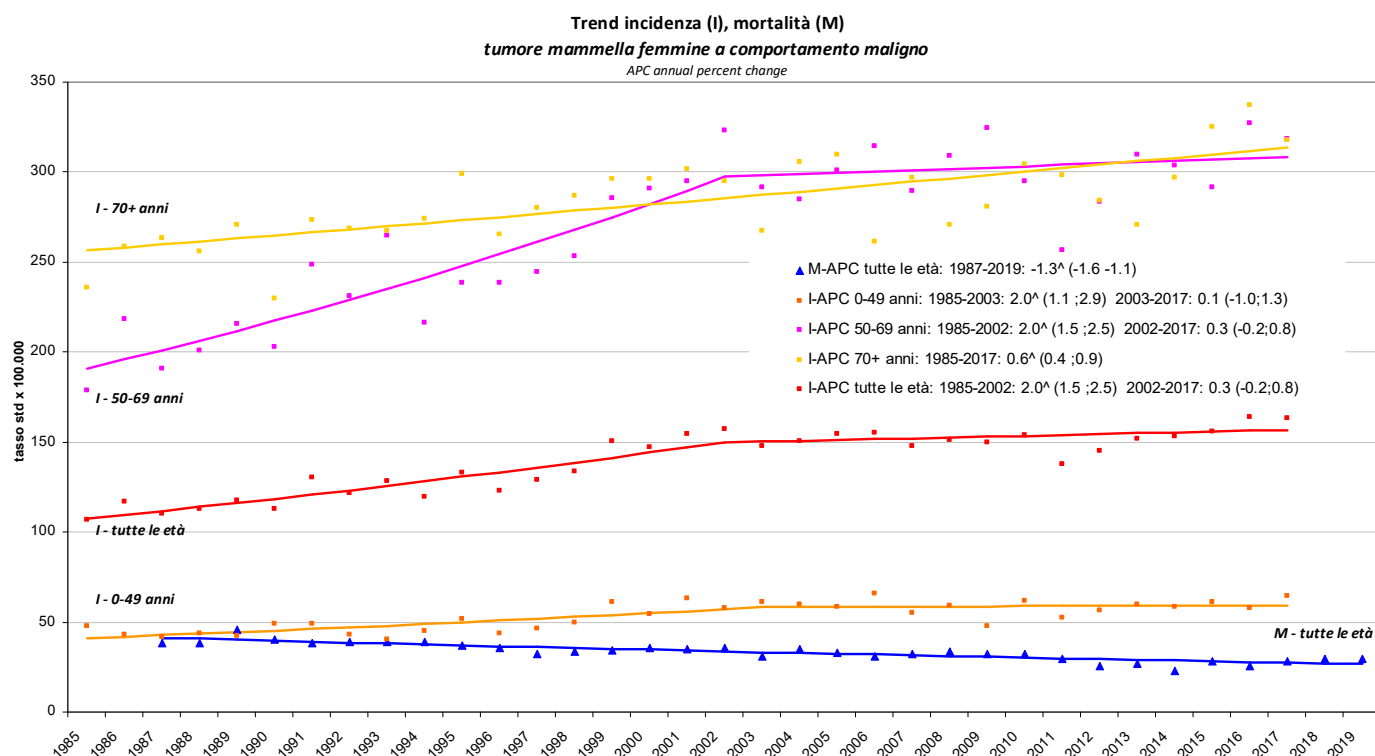


Fig. 2 Incidenza e mortalità tumore della mammella femminile, Firenze e Prato 1985-2017*. Tassi standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013, *2012 stima)

La sopravvivenza delle donne con tumore della mammella in Toscana è pari all'88% a 5 anni, sovrapponibile ai dati italiani più alti (1). Non emergono eterogeneità elevate tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è infatti pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). L'analisi del trend evidenzia un consistente aumento della sopravvivenza nel corso del tempo, in particolare rispetto ai tumori diagnosticati nei primi anni '90, nei quali la sopravvivenza dopo 5 anni non raggiungeva l'80% (Figura 3).

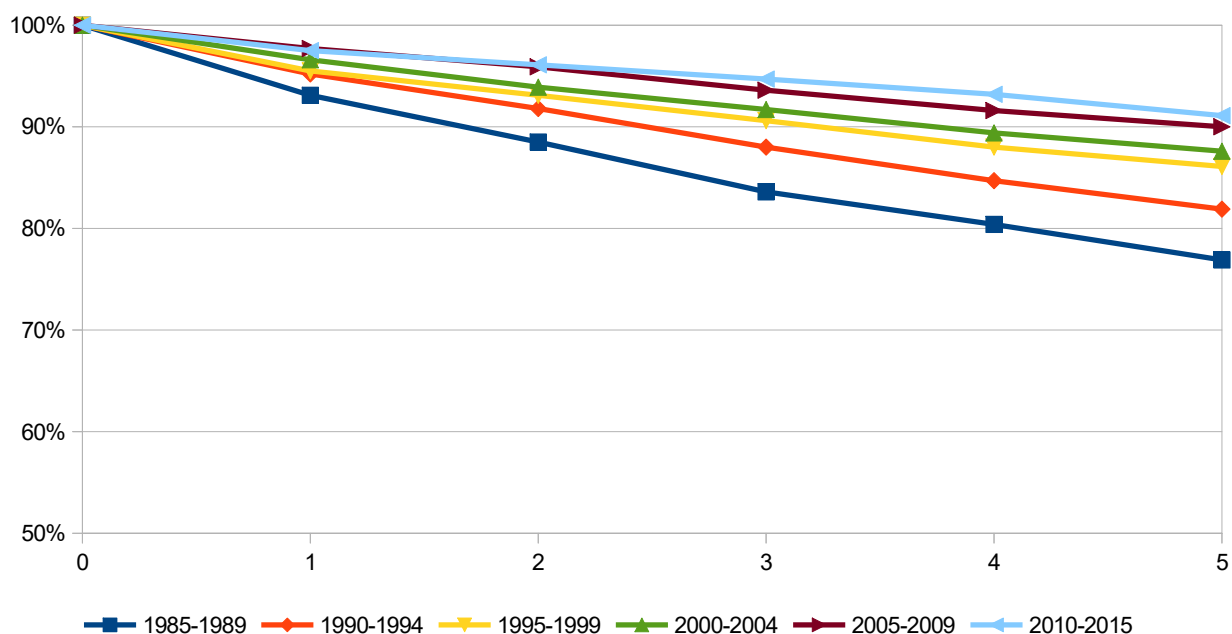


Figura 3. Sopravvivenza relativa standardizzata (%) per tumore della mammella femminile calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi, per periodo di incidenza. Province di Firenze e Prato, 1985-2015. Metodo di stima della sopravvivenza attesa utilizzato Ederer II.

Secondo le stime prodotte dal Registro Tumori della Toscana, nel 2022 sono attesi circa 3700 nuovi casi di tumore della mammella, mentre nello stesso periodo in Toscana si stima che siano presenti quasi 50.000 donne che hanno affrontato nel corso della loro vita una diagnosi di tumore della mammella, su un totale di 112.000 donne con anamnesi oncologica positiva.

2. I CENTRI DI SENOLOGIA / BREAST UNIT E LA RETE SENOLOGICA REGIONALE

La Regione Toscana ha intrapreso da anni una strategia rivolta alla presa in carico dei casi di tumore della mammella da parte di strutture in grado di erogare assistenza secondo gli standard di qualità richiesti dalla Comunità Europea e dal Ministero della Salute, e definiti dalle Comunità Scientifiche di settore.

L'evidenza scientifica chiarisce in modo univoco che le neoplasie della mammella trattate in un ambito specialistico e multidisciplinare registrano un consistente aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità della vita. Per tale ragione le linee guida nazionali e internazionali sconsigliano il trattamento di queste neoplasie al di fuori di articolazioni con tali caratteristiche e che raccolgono in sé l'expertise ed assicurano prestazioni efficaci attraverso percorsi diagnostici e terapeutici consolidati.

I centri di senologia/Breast Unit

Nel 2014, con la Delibera Regionale n.272 del 31/3/2014 è stata definita l'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.

Il Centro di Senologia rappresenta un modello organizzativo per l'assistenza alle persone affette da carcinoma mammario, per il tramite di un gruppo multidisciplinare di professionisti dedicati e con esperienza specifica maturata in ambito senologico.

Nell'allegato A della delibera vengono specificati i requisiti quali-quantitativi dei centri di senologia e dei servizi e specialisti che compongono il Centro.

La rete senologica regionale

Con la delibera n.268 del 04/03/2019 viene istituita la rete clinica senologica regionale, che ha tra i vari obiettivi quello di facilitare l'accesso al PDTA.

Le strutture della rete senologica regionale

I "nodi" della rete senologica regionale sono costituiti da strutture di livello regionale:

- Struttura Complessa Screening e Prevenzione secondaria presso ISPRO;
- Centro di Riabilitazione Oncologica (CeRiOn) presso ISPRO;
- Centro di ascolto dedicato della Rete CARE; e da strutture distribuite a livello territoriale;
- Coordinamenti screening AUSL;
- Breast Unit, declinate come un team multidisciplinare e multiprofessionale che opera in maniera coordinata per la gestione delle fasi del percorso clinico assistenziale, dalla conferma diagnostica al trattamento della fase acuta. Il team è composto da professionisti di aree differenti, presenti nella stessa sede o in collegamento funzionale, con specifica formazione nella cura del carcinoma mammario, che ricomprendono le competenze in diagnostica per immagini, chirurgia senologica rispondente ai criteri volume soglia specifici, anatomia patologica, oncologia medica, radioterapia, medicina nucleare, psiconcologia, assistenza infermieristica e case management, chirurgia plastica ricostruttiva e sono assegnati per una quota prevalente della loro attività alla Breast Unit;
- Nodi di servizio di senologia, collegati funzionalmente alle Breast Unit che erogano, in prossimità alla residenza o domicilio abituale del paziente, prestazioni di screening, trattamento

chemio o radio terapeutico, trattamento riabilitativo, supporto psicologico, gestione menopausa oncologica, follow up, cure palliative;

- Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per il tumore della mammella;
- Aiuto Point;
- Riferimenti di second opinion con valenza anche extra Area Vasta

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per il tumore della mammella

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. La delibera n. 115 del 20/02/2006 ha disciplinato la costituzione e le modalità operative dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per le neoplasie dell'età adulta nelle Aziende Sanitarie della Toscana.

Il GOM per il tumore della mammella 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 ad esempio: chirurgo plastico, psiconcologo, genetista, medico nucleare, fisioterapista, medico di medicina integrata, 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 inclusa l'indicazione ad effettuare il test genomico per le pazienti per le pazienti riconosciute idonee ad effettuare il test.

Una valutazione GOM deve essere considerata anche per i casi di malattia avanzata che necessitano di una valutazione multidisciplinare.

3. IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN REGIONE TOSCANA

Il programma di screening mammografico in Toscana prevede l'invito attivo e gratuito delle donne di età compresa tra i 45 e i 74 anni.

L'invito ha cadenza annuale nella fascia di età 45- 49 anni, biennale nella fascia di età 50-74 anni, e viene effettuato utilizzando le anagrafi assistiti aziendali (donne residenti o 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 recapiti telefonici utili o indirizzi email per l'eventuale spostamento dell'appuntamento (o da chiamare nel caso siano necessarie ulteriori informazioni).

Le donne operate di tumore della mammella che abbiano completato il percorso di follow-up dopo l'intervento e che siano nella fascia di età per lo screening mammografico rientrano anch'esse nel percorso di screening con invito attivo e gratuito.

L'esame di **I livello** impiegato per lo screening del tumore della mammella è la mammografia eseguita in doppia proiezione (cranio-caudale e medio-laterale obliqua). In alternativa, in accordo con le Raccomandazioni europee, può essere utilizzata la tomosintesi con mammografia sintetica.

Al momento dell'esecuzione del test mammografico, dopo l'accettazione amministrativa, la donna viene accolta, identificata e accettata dal tecnico sanitario di radiologia medica (TSRM). Il TSRM, oltre a fornire alla donna le informazioni sulla modalità di esecuzione dell'esame, sulla modalità di consegna della risposta e sui limiti dell'esame nel caso di presenza di protesi mammarie, riporta e archivia le informazioni sul proprio stato di salute riferite dalla donna in apposito questionario di autovalutazione e segnala la presenza di informazioni anamnestiche rilevanti ai radiologi attraverso il sistema informatico e, dopo l'esecuzione dell'esame, verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte.

La mammografia viene valutata successivamente da due radiologi adeguatamente formati per la lettura degli esami di screening e, in caso di discordanza tra le due letture, da un terzo radiologo.

Se la mammografia risulta negativa (assenza di alterazioni dubbie) viene inviata la risposta cartacea al domicilio della donna.

Qualora l'esame mammografico risulti dubbio/sospetto, invece, la donna viene contattata prioritariamente per via telefonica da personale formato, per fissare un appuntamento per ulteriori esami di approfondimento (**II livello**).

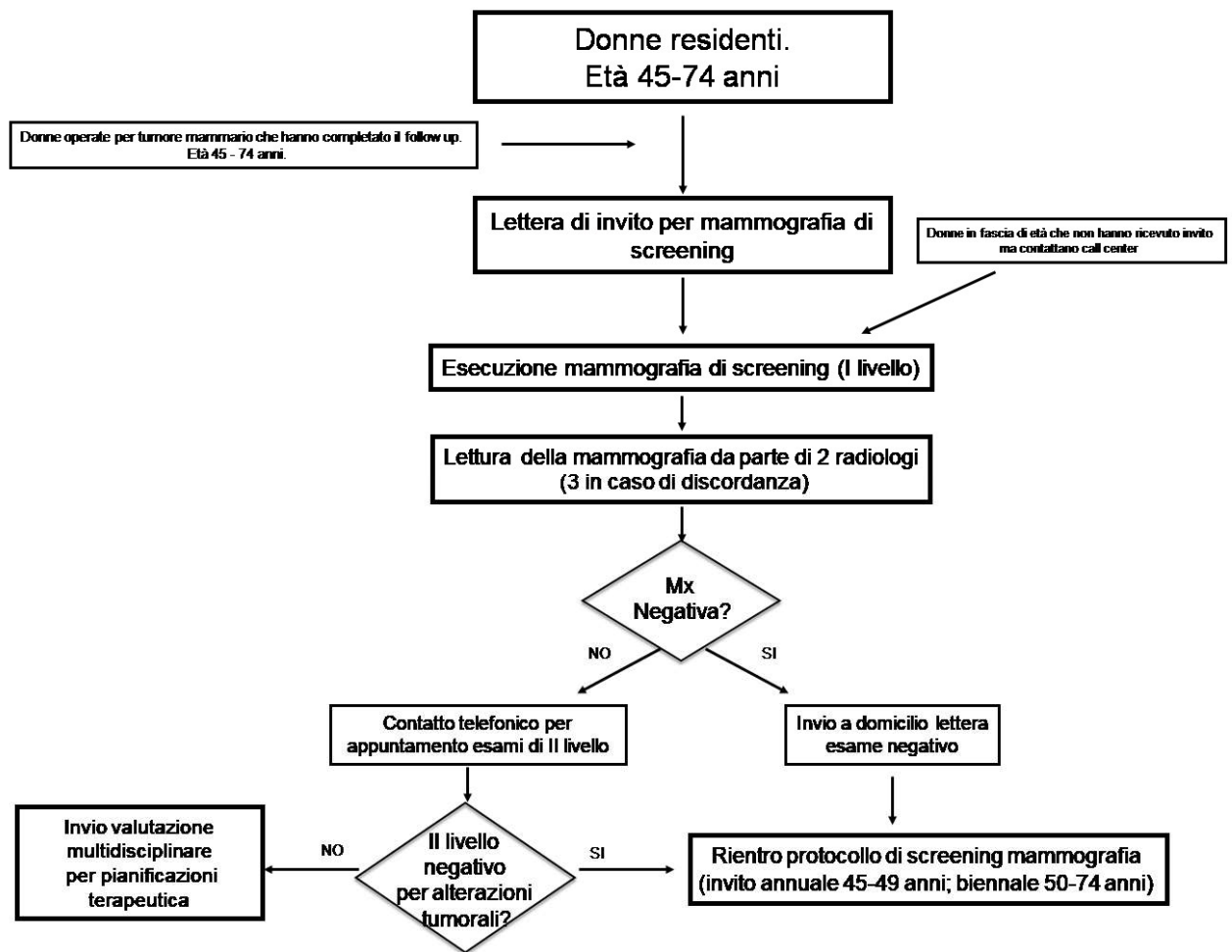
La donna viene contattata per l'esecuzione di esami di approfondimento di II livello anche nel caso in cui, durante la raccolta anamnestica e l'esame di primo livello, siano stati segnalati sintomi/alterazioni meritevoli di approfondimento. Il richiamo viene inoltre effettuato, su indicazione del lettore, per motivi tecnici (proiezioni inadeguate).

Durante la seduta di II livello in molti casi è necessario eseguire un approfondimento radiologico, come un ingrandimento (soprattutto in presenza di microcalcificazioni), proiezioni aggiuntive, l'esame in tomosintesi e la galattoduttografia. In taluni casi si rende necessario eseguire anche un esame clinico ed ecografico e, nel caso di rilievo di alterazioni dubbie/sospette, un prelievo citologico o microbiotico sotto guida ecografica o stereotassica.

La micro-istologia del nodulo mammario è sempre da preferire rispetto al prelievo citologico.

Se al termine degli approfondimenti 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).

Qualora invece dagli accertamenti emerga la presenza di una lesione neoplastica della mammella la donna viene inviata alle cure del caso presso i centri di riferimento (Breast Units).



In rari casi a seguito della valutazione di secondo livello il medico radiologo in assenza di una diagnosi di malignità può ritenere opportuno un controllo ravvicinato per verifica dell'imaging (ad esempio valutare eventuali aumenti dimensionali).

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

È necessario garantire alle 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 soggetti 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*)

Come indicato dalla Delibera 1057/2020 è prevista un’organizzazione strutturata in Ambulatorio di I e II livello (primo contatto, approfondimento della storia familiare e triage vs consulenza genetica e possibile selezione per test genetici) volta a definire il rischio oncologico e avviare specifici ed integrati percorsi diagnostico-terapeutici e/o di farmaco-prevenzione e un adeguato percorso di sorveglianza clinica 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”.

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.

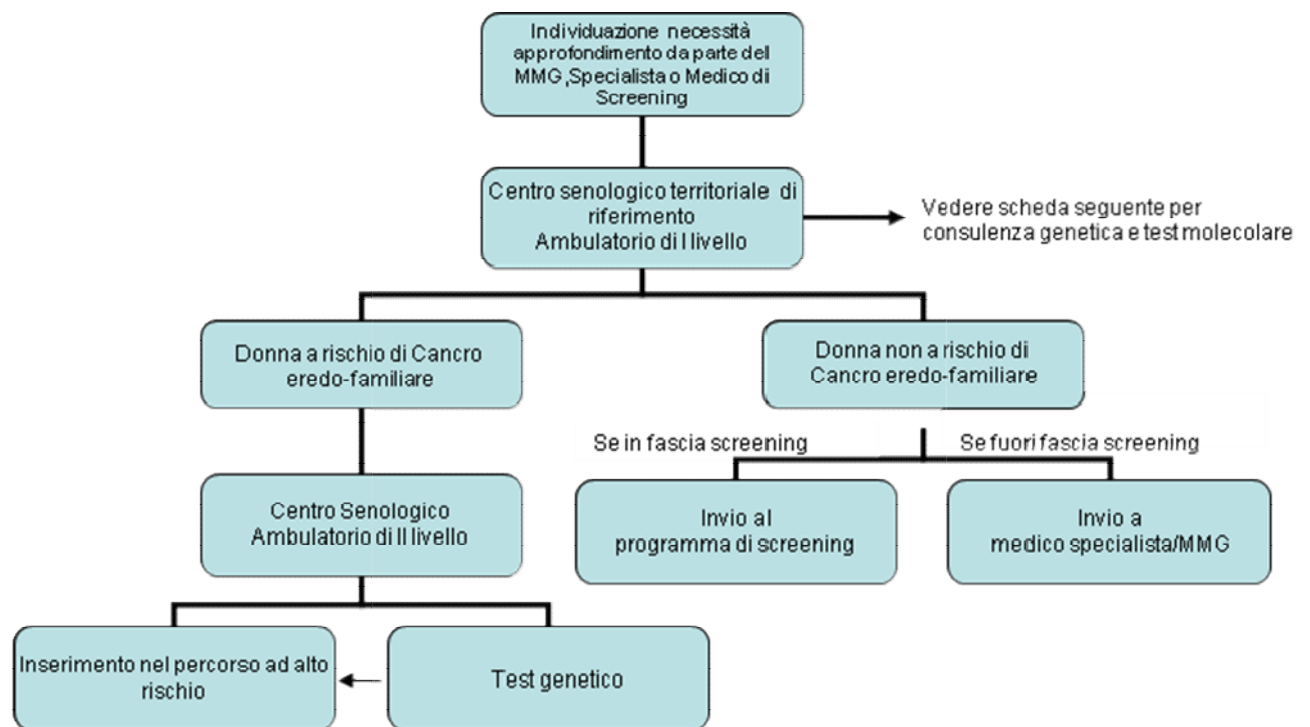
Alla luce della valutazione della storia personale e familiare, in presenza di criteri specifici, il Genetista definirà il test genetico più opportuno da avviare.

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.

Percorso Donne ad alto Rischio per tumore della mammella



CONSULENZA GENETICA E TEST MOLECOLARE

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
- 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

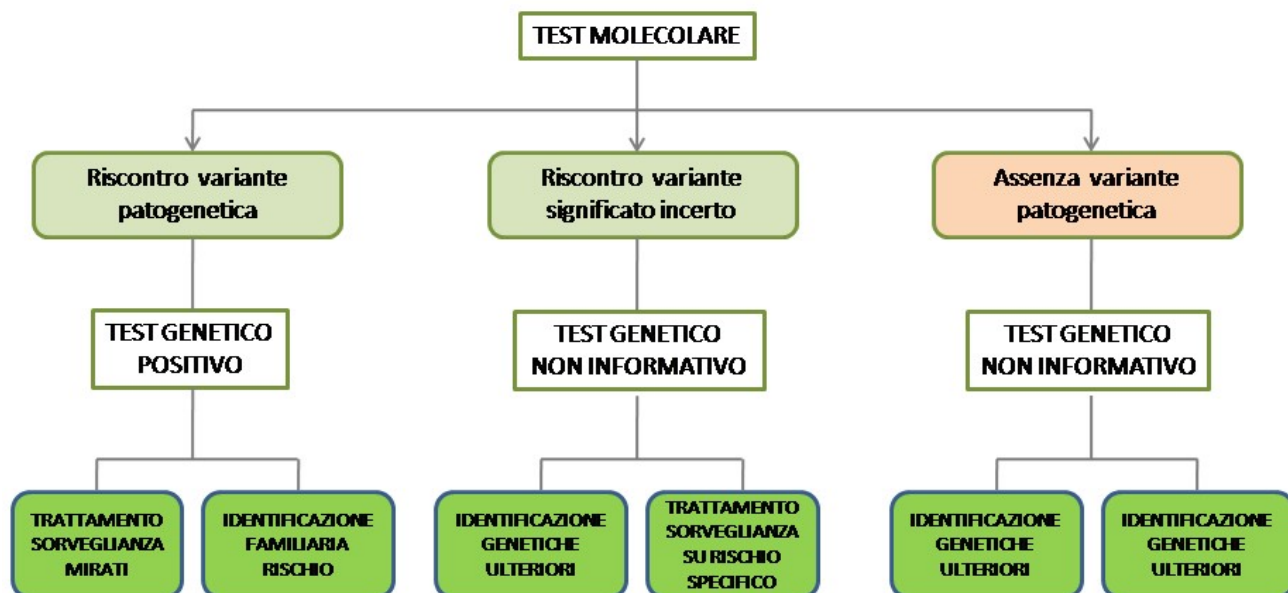
Entrambi i sessi, a seguito del test molecolare *BRCA1/BRCA2* effettuato a scopo terapeutico, in caso di:

- riscontro di varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche;
- Storia personale e/o familiare evocativa di una forma ereditaria con predisposizione allo sviluppo di neoplasie e analisi *BRCA1/BRCA2* non informativa.

***secondo condivisione a livello regionale nell'ambito del progetto PART - Programma Alto Rischio Regione Toscana - Bando Ricerca Salute 2018**

Il percorso della paziente che ha eseguito il test genetico, in rapporto al risultato del test molecolare, è *schematizzato come segue*:

Percorso in rapporto al risultato del test molecolare



5. 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.

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.

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.

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).

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.

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.

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 *
Rx Mammografia: 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 che rientrano nella fascia di età dello screening mammografico vengano reinserite in tale programma.

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)*).

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.

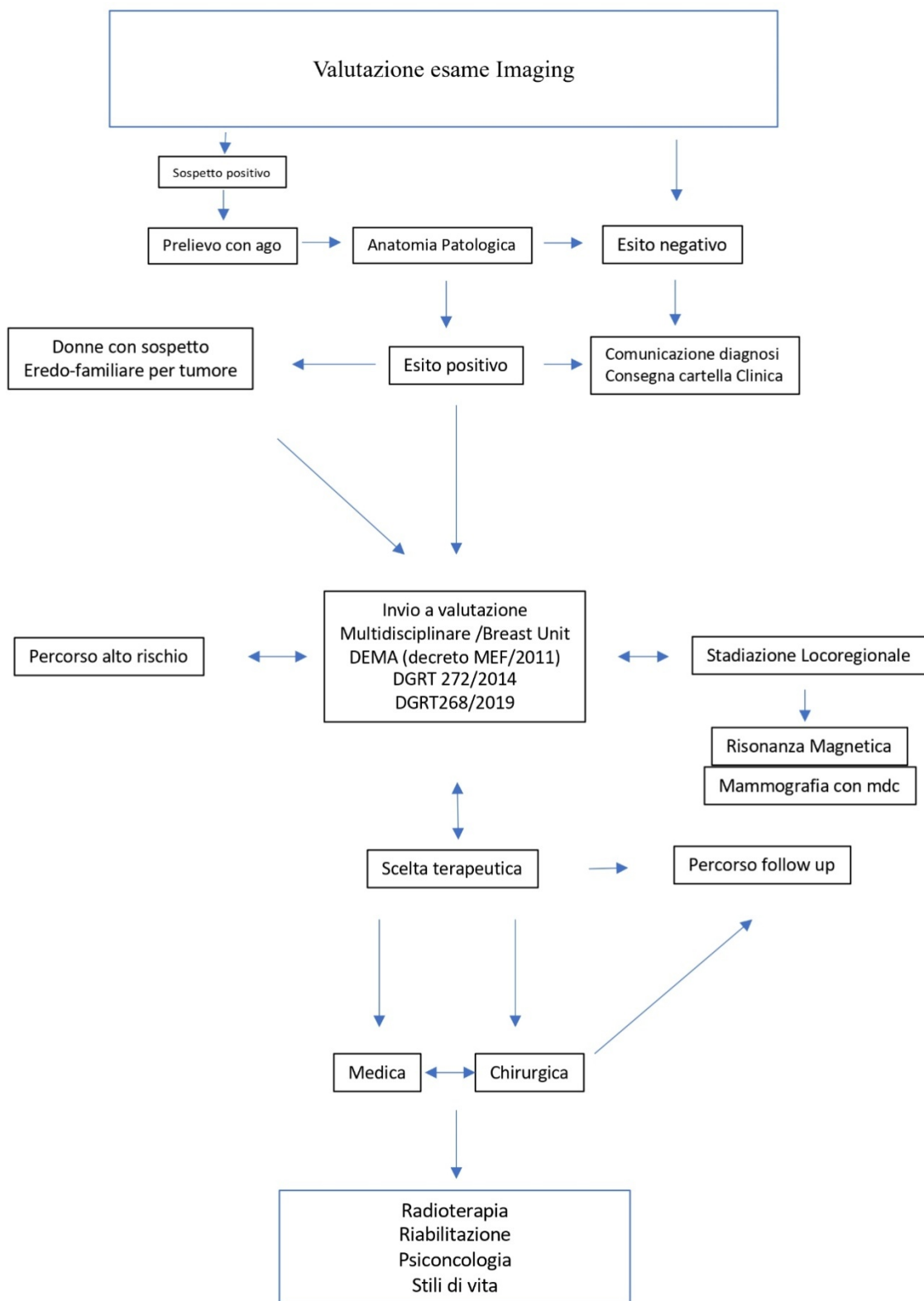
L’iter diagnostico deve comprendere la comunicazione della diagnosi alle donne operande da parte del Radiologo e, quando necessario, lo svolgimento delle procedure peri-operatorie (localizzazione eco-guidata o stereo-guidata delle lesioni non palpabili; radiografia del pezzo operatorio).

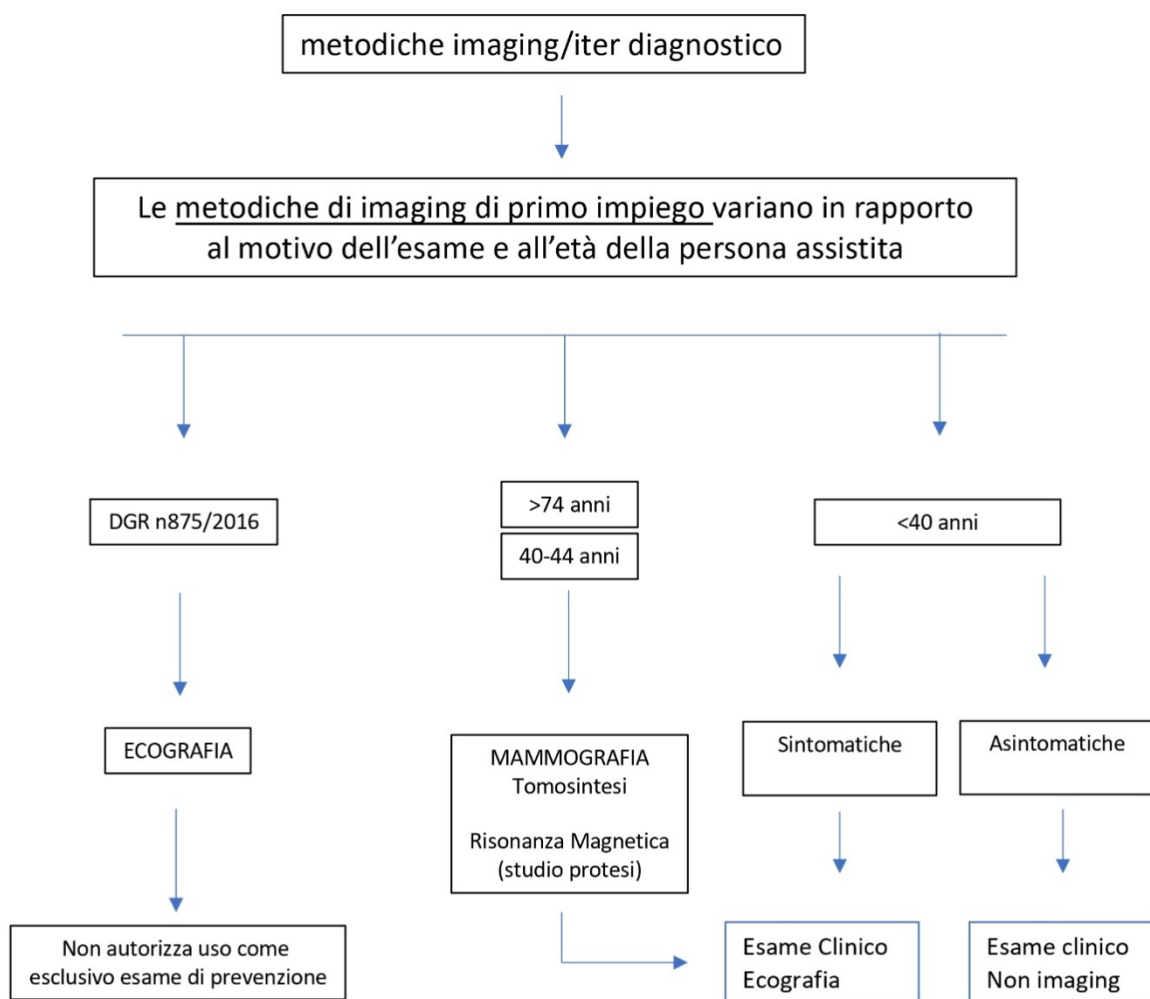
Nei casi risultati positivi per lesione neoplastica maligna o che, comunque, necessitino di terapia, il Radiologo deve offrire uno sbocco terapeutico e partecipare attivamente al consulto inter-disciplinare per contribuire alle decisioni sul trattamento. Sarà cura del radiologo, comunicata la diagnosi, 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 agobiottico. 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.





6. 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 Needle Aspiration - 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". Nel referto di FNA si raccomanda di riportare la categoria diagnostica C1-5 (*sec. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*).

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 (**Minimal Invasive 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. Anche in questo caso il referto di MIB deve riportare la categoria diagnostica B1-5 (*sec. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*).

Gli aghi di maggior calibro, rispetto a quelli della FNA, utilizzati nella MIB, consentono di ottenere frustoli tissutali (**Needle Core Biopsy - NCB**), possono inoltre essere supportati da procedure automatizzate e informatizzate (**Vacuum Assisted Breast Biopsy - 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.

Attualmente si preferisce l'esecuzione della MIB alla FNA, qualora eseguibile, in particolare in tutti i casi di nodulo mammario sospetto per malignità. Tale metodica viene sempre più utilizzata anche per la diagnosi delle metastasi nei linfonodi ascellari.

Per le neoplasie invasive il referto di MIB deve riportare:

- Parametri morfologici:

- Istotipo sec. WHO Classification of Tumors
- Grado nucleare sec. WHO Classification of Tumors
- Componente di carcinoma *in situ* associata

- Parametri biologici sec Linee guida AIOM:

- ER (indicare % ed intensità)
- PgR (indicare % ed intensità)
- Attività proliferativa (ki67/MIB-1)
- HER2 (SCORE 0, 1+, 2+, 3+) sec ASCO/CAP; eventuale valutazione ISH

È fondamentale ricordare che 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 referto 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
- Molteplicità tumorale
- Parametri morfologici:
 - Istotipo sec. WHO Classification of Tumors
 - Grado istologico sec. Elston-Ellis
 - Carcinoma duttale in situ (CDIS) peritumorale; segnalare la presenza di una estesa componente intraduttale (quando CDIS >25%)
 - Invasione vascolare
 - Stato dei margini
 - Stato linfonodale (+/- estensione extranodale)
 - TNM patologico sec AJCC
- Parametri biologici:
 - ER (indicare % ed intensità)
 - PgR (indicare % ed intensità)
 - Attività proliferativa (ki67/MIB-1)
 - HER2 (SCORE 0, 1+, 2+, 3+) sec ASCO/CAP; eventuale valutazione ISH

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.

Sempre in caso di trattamento neoadiuvante, è necessario valutare la risposta al trattamento (sec. Pinder e/o RCB).

per le neoplasie IN SITU-CDIS:

- Diametro massimo
- Grado nucleare
- Tipo architetturale sec. WHO Classification of Tumors
- Presenza o assenza di necrosi (se presente: centrale tipo comedo o focale)
- ER e PgR
- Stato dei margini
- TNM patologico sec AJCC

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.

7. TRATTAMENTO CHIRURGICO

GOM preoperatorio

Ogni caso con diagnosi cito-istologica di carcinoma mammario (C5-B5 ma anche C4/B4) deve essere discusso in un contesto multidisciplinare nell'ambito del GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) dove verrà stabilito il percorso di cura personalizzato.

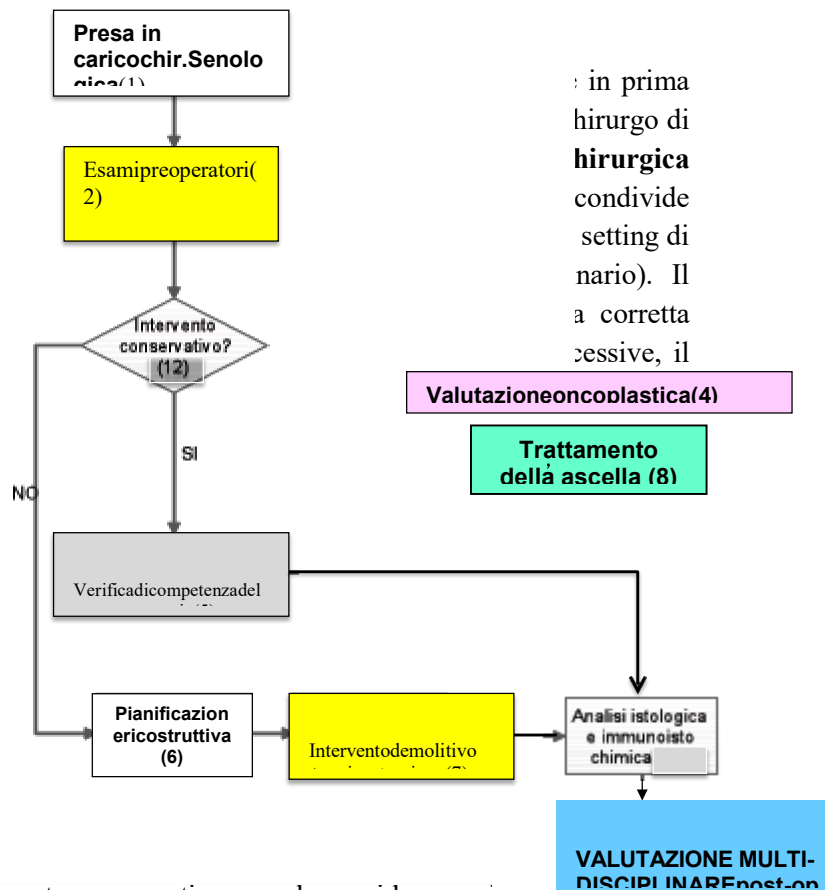
Il GOM preoperatorio è la sede per la scelta dell'iter di trattamento che può essere chirurgico in prima battuta o medico-oncologico in prima battuta (terapia neoadiuvante).

Anche le lesioni a potenziale di malignità incerto (C3-B3) devono essere esaminate al GOM in modo da decidere collegialmente se debbano essere sottoposte ad escissione chirurgica, ad ulteriori approfondimenti diagnostici o avviate a follow up clinico-radiologico.

Trattamento chirurgico

Note

1. Presa in carico dal chirurgo di prima istanza (non candidate al GOM) il chirurgo pianifica l'esecuzione dell'intervento. Il chirurgo pianifica in prima istanza la pianificazione del trattamento chirurgico spiegando i dettagli del trattamento tenendo anche conto delle controindicazioni.
2. Esami preparatori: Prima visita anestesiologicala, esami di laboratorio, imaging.
3. Intervento conservativo del tumore iniziale del seno (biopsia escissionale/tumorectomia) e un buon risultato di un intervento a minor impatto alla radioterapia che segue. Controindicazioni al trattamento conservativo sono la gravidanza, le neoplasie infiammatorie e localmente avanzate.



Procedure chirurgiche conservative:

- a) Resezione mammaria limitata (biopsia escissionale/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 di parenchima circostante macroscopicamente sano.
 - c) Quadrantectomia: Asportazione di un settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante fino alla fascia del muscolo grande pettorale. L'intervento chirurgico conservativo per carcinoma mammario (DCIS-Infiltrante) richiede il posizionamento di clips radio-opache amagnetiche nel letto tumorale per consentire un corretto trattamento radioterapico.
4. Valutazione oncoplastica: Alle pazienti deve essere garantito un approccio integrato fra 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 ed 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 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 correttezza pezzo operatorio: Nel caso di lesioni non palpabili, alla localizzazione preoperatoria deve seguire Rx intraoperatoria del pezzo, in due proiezioni ortogonali, 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 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.
- b) Mastectomia con asportazione di uno (Patey) od entrambi i muscoli pettorali (Halsted)
- c) Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy) senza conservazione del complesso areola capezzolo.

- d) Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy)
 - e) In mammelle di volume maggiore e ptosiche 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:

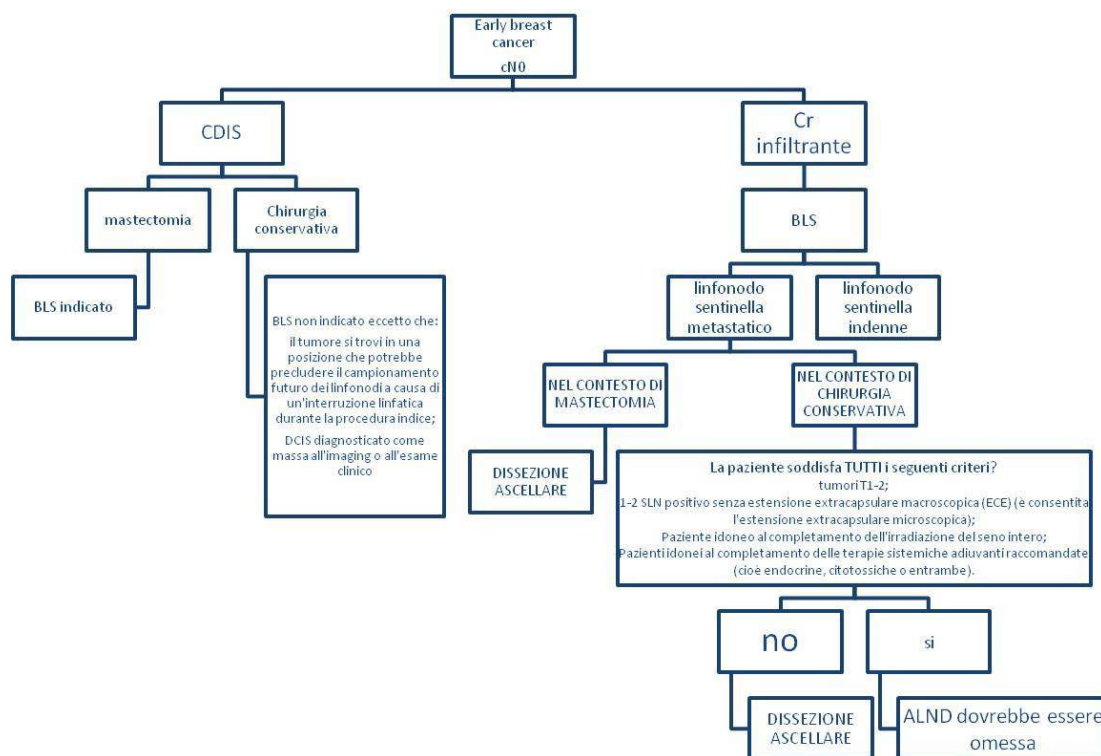
- La ricostruzione con materiale protesico quali espansori, protesi, membrane biologiche o reti sintetiche, da realizzarsi in uno o due tempi chirurgici.
- La ricostruzione con tessuti autologhi quali lembi muscolari, muscolo cutanei o fascio cutanei ed innesti di tessuto adiposo.
- Interventi di ricostruzione del complesso areola-capezzolo e di adeguamento della mammella sana controlaterale.
- 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, 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.
 - 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 della ascella.
- La biopsia del linfonodo sentinella è da considerarsi lo standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario in fase precoce.

Attraverso un percorso di consensus regionale, è stata condivisa la seguente flow-chart e le indicazioni sotto riportate:



Le metodiche ritenute valide per la identificazione del linfonodo sentinella sono:

- Colorante vitale
- Tracciante radioattivo
- Tracciante paramagnetico
- Verde indo cianina
- Combinazione di due tecniche

Nel carcinoma duttale in situ la biopsia del linfonodo sentinella può essere indicata unicamente in quei casi in cui si ipotizzi che la diagnosi istologica definitiva, post chirurgica, possa essere diversa da quella iniziale suggerita dalla biopsia, come in caso di lesioni molto ampie o quando venga diagnosticato come massa all'imaging o all'esame clinico.

Altra indicazione può essere la sede della lesione in una posizione che potrebbe precludere il successivo campionamento a causa di una interruzione linfatica che si verifichi durante la procedura indice. È sempre indicata in caso di CDIS sottoposti a mastectomia.

La dissezione ascellare non è indicata se il linfonodo sentinella è sede di depositi tumorali isolati (ITC) o micro-metastatici.

In caso di mastectomia, al di fuori di studi clinici se il linfonodo sentinella risulta macrometastatico, la dissezione ascellare è indicata.

Nella chirurgia conservativa la dissezione ascellare va effettuata in caso di estensione metastatica extracapsulare macroscopica, se i linfonodi interessati da malattia sono più di due o la paziente non sia idonea a completare la radioterapia o le terapie adiuvanti raccomandate e per tumori di diametro superiore a 5 cm (criteri di esclusione studio Z0011).

La dissezione ascellare è indicata inoltre in caso di:

- Linfonodi ascellari metastatici con prelievo cito-microistologico preoperatorio positivo e assenza di indicazione a terapia medica neoadiuvante
- Mancato reperimento linfonodo sentinella
- Tumori T4d e carcinoma infiammatorio
- Metastasi ascellari da neoplasia occulta della mammella in assenza di indicazione a terapia neoadiuvante

Nelle pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante, con linfonodi clinicamente e strumentalmente negativi alla valutazione pre-NACT, la biopsia del linfonodo sentinella viene effettuata al termine di questa, contestualmente all' intervento chirurgico principale. In pazienti con linfonodi positivi si procede a dissezione ascellare in caso di risposta parziale alla terapia documentata clinicamente o radiologicamente. In caso invece di risposta completa al trattamento la biopsia del linfonodo sentinella rappresenta una opzione terapeutica percorribile.

L'individuazione del linfonodo sentinella e/o linfonodi patologici pre-trattamento può essere facilitata e/o indirizzata mediante marcatura effettuata prima dell' inizio della chemioterapia. L'esame istologico può essere effettuato in elezione o in esame intraoperatorio. Se i depositi metastatici nei linfonodi prelevati risultassero scomparsi lo svuotamento del cavo ascellare di norma viene omesso. La linfadenectomia ascellare deve essere effettuata, al di fuori di studi clinici, anche in caso di individuazione di micrometastasi o cellule tumorali isolate in quanto segno di risposta parziale al trattamento.

7.1 LA RIABILITAZIONE SPECIALISTICA

Fisiatra e Fisioterapista sono disponibili all'interno di tutte le Breast Unit aziendali per una valutazione pre-intervento e nell'immediato post-operatorio dopo chirurgia ricostruttiva o oncoplastica, al fine di valutare l'insorgenza di alterazione della struttura e della funzione dell'apparato scheletrico e cutaneo che possono essere la base di alterazioni della attività e/o partecipazione della persona alla vita quotidiana, per assicurare una buona motilità della spalla e del braccio, lato intervento.

In seguito viene comunque assicurata una adeguata presa in carico ambulatoriale della donna con necessità riabilitative per le complicanze e gli esiti tardivi.

Tempi della visita fisiatrica

Visita fisiatrica preoperatoria:

È prevista in casi identificati dal senologo in cui riscontri una patologia della spalla omolaterale all'intervento, per cui è necessaria una valutazione specialistica fisiatrica per valutare se presente una limitazione dell'articolari  del cingolo-scapolomero che potrebbe condizionare la postura da mantenere sul letto operatorio. In alcuni casi pu  essere necessario un trattamento riabilitativo preoperatorio.

Visita fisiatrica post-operatoria immediata:

È prevista durante la degenza nel reparto chirurgico, in casi selezionati dal chirurgo-senologo, una valutazione fisiatrica nelle prime giornate post-operatorie. Lo scopo   l'educazione della paziente al corretto utilizzo dell'arto superiore omolaterale all'intervento e la consegna di uno schema di esercizi di cui viene spiegata la corretta esecuzione. La paziente viene informata che verr  inserita in un programma di follow-up fisiatrico ambulatoriale e che la prima visita verr  effettuata a circa 40 giorni dall'intervento.

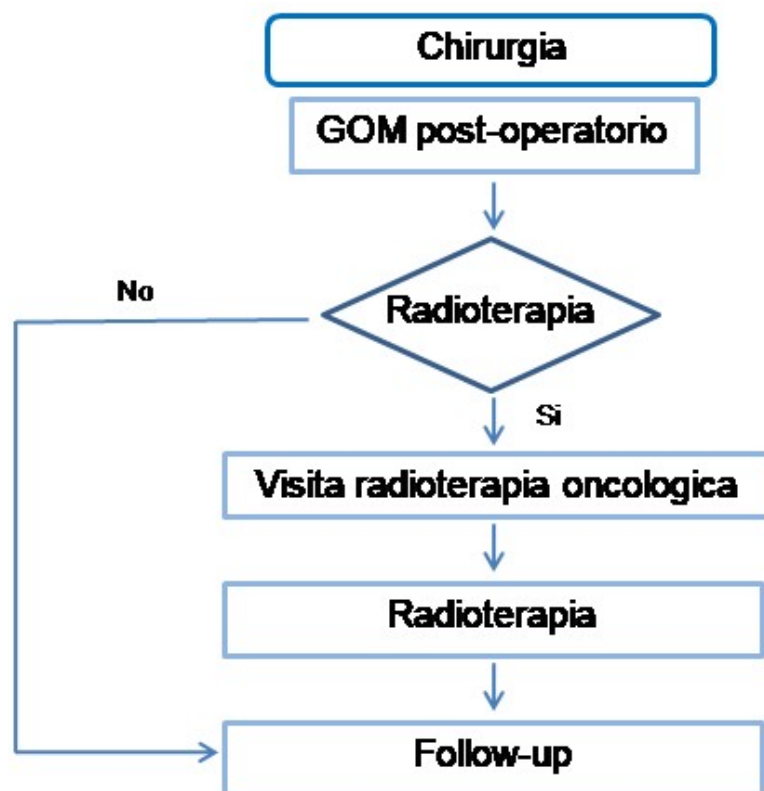
Prima visita fisiatrica ambulatoriale post-operatoria:

Accedono le pazienti programmate in occasione della valutazione post-operatoria immediata e le pazienti inviate dagli altri specialisti della breast unit coinvolti nella cura della paziente per valutare le esigenze riabilitative individuali.

Visite fisiatriche successive alla prima:

È previsto un programma di follow-up riabilitativo della durata di 1 anno. I controlli sono previsti al 3°- 6°- 12° mese dall'intervento. In presenza di problematiche specifiche la tempistica dei controlli   modificata sulla base delle esigenze cliniche.

8. LA RADIOTERAPIA



GOM post-chirurgico: tutti i casi sottoposti a chirurgia sono valutati durante il GOM per una indicazione a radioterapia una volta disponibile l'esame istologico definitivo.

Appropriatezza organizzativa

1) 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	Fisico medico, TSRM, Medico*
Treatment Planning (TPS)	Fisico medico, TSRM, Medico*

Sala di Terapia	OSS, TSRM, Medico*, Fisico medico (trattamenti complessi)
-----------------	---

* Medico Oncologo Radioterapista

2) Tempi di Attesa (timing radioterapia):

È auspicabile iniziare la radioterapia 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 ritardata da complicazioni post chirurgia.

Appropriatezza Clinica

Chirurgia Upfront

- **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

La radioterapia sulla mammella residua (*whole breast irradiation*, WBI) è indicata per la maggior parte delle forme invasive ed in situ (DCIS) di tumore della mammella.

Il trattamento radioterapico limitato al letto operatorio (*partial breast irradiation*, 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 essere quantomeno moderatamente ipofrazionato (40-42.5Gy in 15-16 frazioni), in alternativa ultraipofrazionato (26Gy in 5 frazioni). L'ipofrazionamento ha dimostrato un tasso significativamente inferiore di tossicità acuta e cronica ed un controllo di malattia equivalente allo storico frazionamento 2Gy per frazione.

Il sovradosaggio sul letto operatorio (boost) può essere omesso in pazienti a basso rischio di recidiva; viceversa, laddove indicato dall'oncologo radioterapista, la dose boost prescritta deve essere >10Gy (o equivalente biologico a frazionamento 2Gy per frazione). Il boost, (con equivalente biologico a 16Gy a frazionamento 2Gy per frazione) in caso di margini chirurgici indenni ma close (<2 mm in caso di DCIS; <1 mm in caso di neoplasia invasiva), va considerato come una alternativa alla chirurgia e discusso in sede multidisciplinare, per quanto non esista al momento in letteratura un confronto diretto tra le due strategie.

- **Radioterapia dopo mastectomia**

La radioterapia su parete toracica con o senza espansore/protesi ed indipendentemente dalla strategia ricostruttiva è fortemente raccomandata se stadio \geq T3 e indicata se \geq pN2a. La radioterapia su parete e regioni linfonodali loco-regionali può essere raccomandata dall'oncologo radioterapista anche in pazienti in stadio pN0-1, se coesistono multipli fattori di rischio sfavorevoli (i.e., giovane età, cT \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) \pm i linfonodi della catena mammaria interna. L'ipofrazionamento moderato (40-42.5Gy in 15-16 frazioni), indipendentemente dalla ricostruzione, è da considerarsi frazionamento standard.

- **Regioni linfonodali loco-regionali**

La radioterapia delle stazioni linfonodali di III e IV livello è indicata indipendentemente dal tipo di chirurgia (conservativa o radicale), in caso di stadio \geq pN2a. Per quanto riguarda invece l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna (*internal mammary nodes*, IMN), il trattamento radioterapico deve essere valutato attentamente dall'oncologo radioterapista ed effettuato in casi selezionati dopo valutazione dei rischi/benefici. L'ipofrazionamento moderato è il frazionamento standard.

Per quanto riguarda l'irradiazione delle regioni linfonodali di I e II livello questa è da riservare, al di fuori di studi clinici, a quelle situazioni in cui non sia stata effettuata la dissezione ascellare (*axillary lymph node dissection*, ALND) ma sia raccomandazione per una terapia locale ascellare.

Chirurgia dopo terapia primaria

Radioterapia dopo terapia sistemica primaria (*primary systemic therapy*, PST)

- **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

La radioterapia 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 radioterapia 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, è raccomandato considerare la radioterapia su parete toracica e le regioni linfonodali loco-regionali.

- **Radioterapia dei drenaggi linfonodali**

Le indicazioni al trattamento radiante sulle regioni linfonodali loco-regionali devono considerare lo stadio clinico di malattia iniziale e lo stadio 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 toracica o corpo mammario, indipendentemente dalla risposta al trattamento sistemico.

Se cN0 e ypN0 non indicazione a radioterapia su regioni linfonodali loco-regionali

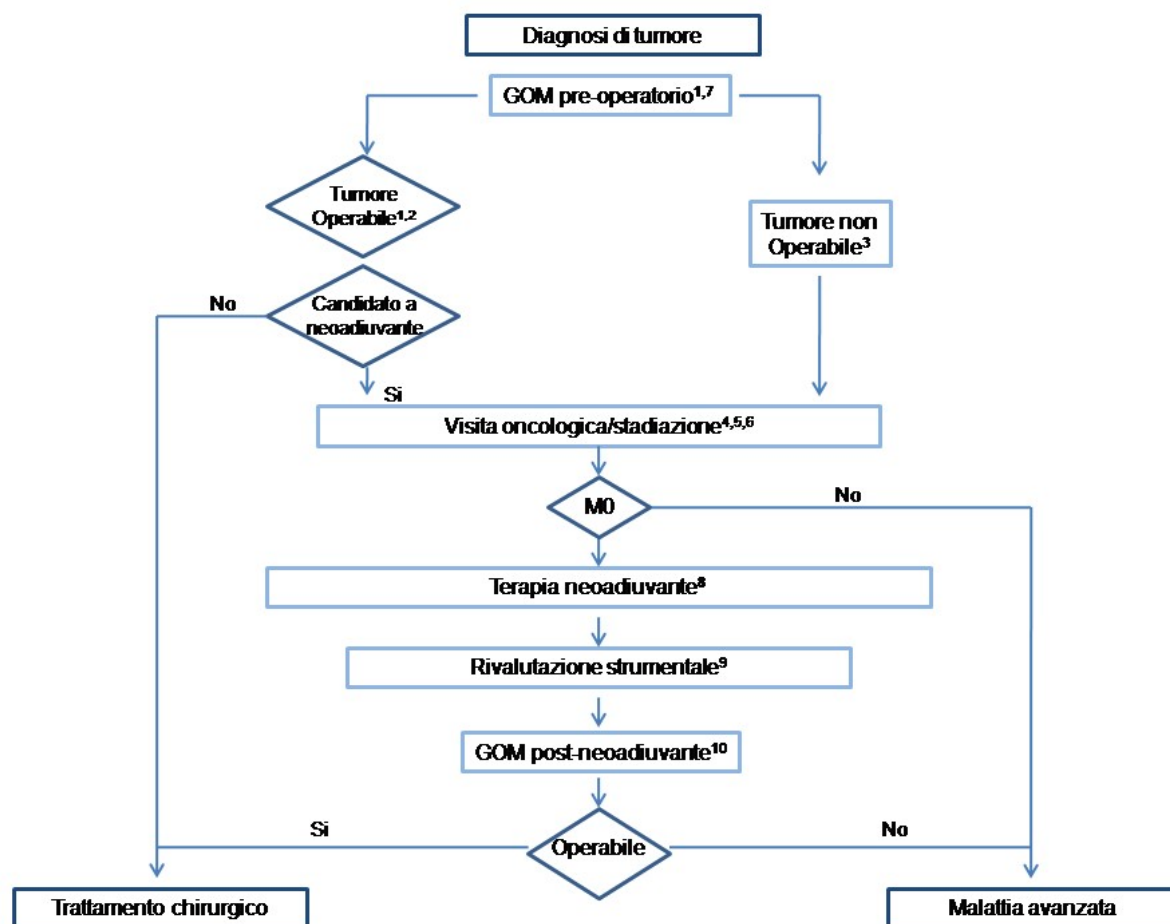
Se cN1 e ypN0 valutare se estendere la radioterapia ai drenaggi linfonodali (III e IV livello) in base a stadio iniziale e fattori di rischio (età, dimensioni T, stato recettoriale ormonale, LVI, grado tumorale).

Se cN1 e ypN+ considerare radioterapia su regioni linfonodali loco-regionali non operate.

Per quanto riguarda l'irradiazione aggiuntiva della catena mammaria interna/IMN, gli studi randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti ad alto rischio (pT3-pT4, N+, quadranti mediali). Pertanto, la radioterapia delle IMN deve essere valutata attentamente ed effettuata in casi selezionati.

9. TERAPIA SISTEMICA NEO/ADIUVANTE

Terapia neoadiuvante



Note

1. Ogni paziente con diagnosi di neoplasia mammaria che afferisce alla Breast Unit/centro di senologia deve essere discusso al GOM preoperatorio per definire, in maniera multidisciplinare, l'approccio terapeutico adeguato. La valutazione della neoplasia deve comprendere: dimensioni tumorali, stato linfonodale, istotipo, e parametri biologici (vedi Capitolo 6). In pazienti candidati a terapia neoadiuvante sistemica, in caso di neoplasie multifocali o multicentriche, tutte le lesioni, se fattibile, dovrebbero essere biopsiate. In tumori operabile si valuta l'indicazione alla chirurgia come primo approccio (vedi capitolo 7) o, qualora sussistano le indicazioni previste dalle linee guida, l'indicazione a una terapia sistemica primaria (neoadiuvante).
2. Ai pazienti con neoplasia a più alto rischio di malattia metastatica all'esordio (T \geq 5cm, linfonodi ascellari positivi, biologia aggressiva o segni clinici, sintomi o valori di laboratorio sospetti per la presenza di metastasi [1]) anche se non candidati a terapia neoadiuvante viene richiesta stadiazione strumentale preoperatoria con TC torace, ecografia o TC addome e scintigrafia ossea total body. Gli esami strumentali previsti per la stadiazione vengono prescritti e prenotati attraverso il CORD dedicato

3. I tumori non operabili sono direttamente candidati a terapia neoadiuvante.
4. Per i pazienti candidati a terapia neoadiuvante viene richiesta una stadiazione strumentale e fissata una prima visita oncologica.
5. La stadiazione pre-terapia neoadiuvante deve comprendere:
 - a) esame radiologico senologico standard con mammografia, ecografia mammaria e dei cavi ascellari;
 - b) esame radiologico senologico di secondo livello con RMN mammaria bilaterale con mdc. La mammografia con mdc (CESM) può essere utilizzata su indicazione del GOM in casi selezionati ed ove disponibile;
 - c) stadiazione sistemica con TC torace, ecografia addominale o TC addome, scintigrafia ossea total body. La PET-TC total body con FDG può essere utilizzata nei casi in cui la stadiazione con le metodiche standard dia risultati dubbi o in sostituzione delle metodiche standard nelle pazienti ad alto rischio[1].

Gli esami strumentali previsti per la stadiazione vengono prescritti dalla struttura che ha in carico il paziente e prenotati attraverso il CORD dedicato.

6. 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 completa integrata per il trattamento degli effetti 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.
7. In sede GOM viene valutata la necessità di counseling oncogenetico e la tempistica della risposta, di consulenza psiconcologica e di preservazione della fertilità in donne in premenopausa ≤ 40 anni candidate a terapia potenzialmente gonadotossica. Le pazienti desiderose di attuare possibili interventi di preservazione della fertilità devono essere inviate per counselling presso il centro di Procreazione Medicalmente Assistita di quella Area Vasta. Una consulenza nutrizionale e di stili di vita viene richiesta se il servizio è disponibile presso il centro di senologia
8. Qualora siano soddisfatti i criteri per l'esecuzione di test dei geni *BRCA1/2* a finalità prognostica e predittiva di risposta alle terapie secondo linee guida AIOM (vedi Addendum Linee Guida Carcinoma Mammario in Stadio Precoce del 23.02.2023), il test genetico può essere prescritto oltre che dal genetista, dall'oncologo, dai chirurghi senologi con competenze oncologiche, laddove le tempistiche per l'accesso alla consulenza genetica non siano consone alle esigenze terapeutiche [2].

Per tutte le pazienti in cui vengano individuate varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche è imprescindibile l'accesso alla consulenza genetica oncologica post-test per la discussione delle relative implicazioni anche per i familiari.

L'indicazione al percorso di consulenza genetica oncologica è inoltre da garantirsi laddove la storia personale o familiare sia evocativa di una forma ereditaria di predisposizione per l'eventuale analisi anche degli altri geni noti di predisposizione oncologica.

9. Terapia sistemica primaria (neoadiuvante): è la terapia sistemica (chemioterapia, anticorpi monoclonali anti HER2, immunoterapia, ormonoterapia) che si pratica prima dell'intervento chirurgico.

Prima dell'inizio del trattamento deve essere posizionato un repere che consente di localizzare la sede di malattia, condividendo in sede di GOM la metodica più adeguata; tale opzione è fondamentale nei casi in cui la paziente dovesse ottenere una risposta completa al trattamento.

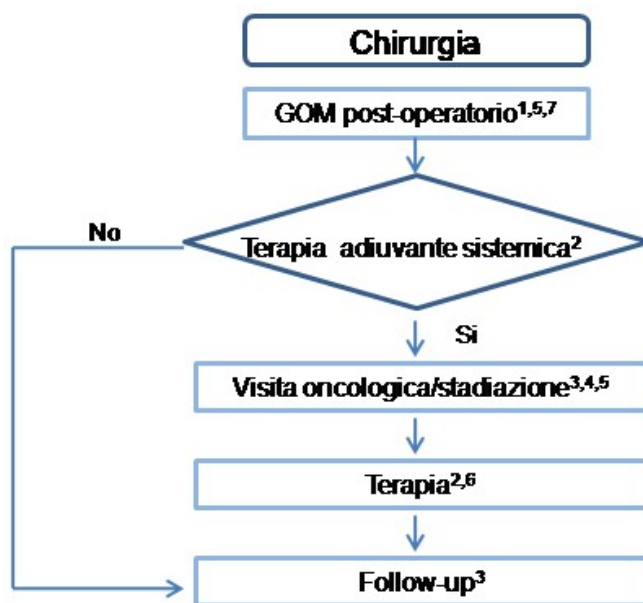
In caso di chemioterapia neoadiuvante è consigliabile fare tutta la chemioterapia prima dell'intervento. Al di fuori di studi clinici la terapia neoadiuvante ha una durata variabile tra 12 – 24 settimane.

L'ormonoterapia neoadiuvante 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.

In corso di chemioterapia neoadiuvante è richiesto un attento monitoraggio clinico della risposta al trattamento per modificare la strategia terapeutica in caso di chiara inefficacia del trattamento.

10. In caso di franca progressione di malattia il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguita rivalutazione strumentale a conferma con l'esame più appropriato (ecografia mammaria e mammografia o RMN mammaria con mdc/mammografia con mdc - CESM). In assenza di sospetta progressione la stadiazione di malattia con valutazione della risposta viene eseguita al termine del trattamento preoperatorio, anche in questo caso condividendo la scelta dell'esame più adeguato in base alle caratteristiche pre-terapia (RMN mammaria con mdc/CESM).
11. 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 stata posta l'indicazione ad eseguire test genetico per la mutazione di BRCA1/2 l'esito del test dovrebbe essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.

Trattamento adiuvante



Note

1. GOM post-chirurgico: tutti i casi sottoposti a chirurgia sono valutati durante il GOM per una indicazione a terapia adiuvante sistemica una volta disponibile l'esame istologico definitivo, comprensivo della caratterizzazione biologica.

L'indicazione e la prescrizione dei test genomici (profili di espressione genica) in pazienti che sono eleggibili per il test deve essere effettuata dal GOM del centro di senologia che ha in carico il paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow-up della eventuale chemioterapia adiuvante (Allegato 1, DRT n. 877 del 30/08/2021) [3,4].

2. Terapia adiuvante: le terapie sistemiche adiuvanti attualmente disponibili sono la chemioterapia, la terapia endocrina, l'ormonoterapia, l'immunoterapia, la terapia anti-HER2 e i PARP-inibitori.

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) tipo di terapia neoadiuvante, se eseguita;
- e) risposta ad eventuale terapia neoadiuvante;
- f) esito test genomici (profili di espressione genica) se indicato[3,4];
- g) attesa di sopravvivenza del paziente;
- h) comorbidità;
- i) preferenza del paziente.

Per la scelta delle diverse strategie terapeutiche e la loro durata si rimanda alle linee guida nazionali (linee guida AIOM) [5].

Se un paziente è candidato 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.

Per i pazienti potenzialmente candidabili a terapia con inibitori di PARP secondo linee guida AIOM (vedi Addendum Linee Guida Carcinoma Mammario in Stadio Precoce del 23.02.2023), se non già eseguito in fase preoperatoria il percorso di consulenza genetica oncologica e l'eventuale test genetico BRCA1/2, questo può essere prescritto oltre che dal genetista, dall'oncologo, dai chirurghi senologi con competenze oncologiche, qualora le tempistiche per l'accesso alla consulenza genetica non siano consone alle esigenze terapeutiche[2].

Per tutte le pazienti in cui vengano individuate varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche è imprescindibile l'accesso alla consulenza genetica oncologica post-test per la discussione delle relative implicazioni anche per i familiari.

L'indicazione al percorso di consulenza genetica oncologica è inoltre da garantirsi laddove la storia personale o familiare sia evocativa di una forma ereditaria di predisposizione per l'eventuale analisi anche degli altri geni noti di predisposizione oncologica.

3. 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, dal medico che ha in carico la paziente, gli esami necessari all'attivazione del trattamento stesso. Ai pazienti candidati a un trattamento infusionale sarà fissato un successivo appuntamento in ambulatorio di day hospital/day service. Al termine del programma di terapia i pazienti verranno inseriti diversamente 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.
4. Quando non eseguita in fase pre-operatoria, l'esecuzione di una stadiazione sistemica con TC torace, ecografia o TC addome e scintigrafia ossea total body è indicata in caso di neoplasia a più alto rischio di malattia metastatica all'esordio: T \geq 5cm, linfonodi ascellari positivi, biologia aggressiva, e segni clinici, sintomi o valori di laboratorio sospetti per la presenza di metastasi [1].
5. Le donne in età fertile devono essere adeguatamente informate circa il rischio di gonadotossicità dei trattamenti oncologici e la conseguente insufficienza ovarica precoce, favorendo l'accesso ai percorsi specialistici di preservazione della fertilità. Tale accesso deve essere garantito secondo le tempistiche necessarie a non ritardare l'inizio dei trattamenti oncologici (neoadiuvanti e adiuvanti) rispetto alle tempistiche auspicabili.
6. In caso di chemioterapia gonadotossica è indicato l'utilizzo concomitante alla chemioterapia di LHRH-analogo a finalità di gonadoprotezione
7. 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.

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

*Particolare attenzione alle problematiche osteoarticolari in corso di terapie ormonali o gonadotossiche e ai sintomi di deprivazione estrogenica. Il medico che ha in carico la paziente potrà procedere all'invio della paziente presso ambulatori dedicati.

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> - 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.

Per la gestione del follow-up in pazienti affette da carcinoma della mammella si fa riferimento al capitolo 8 delle Linee Guida AIOM "Neoplasia della mammella" 2021.

11. MALATTIA AVANZATA

PDTA CA MAMMARIO METASTATICO (MTS): FASE DIAGNOSTICA

PDTA CA MAMMARIO METASTATICO (MTS): FASE DIAGNOSTICA		
	Ripresa di malattia	Malattia MTS «ab initio»
Biopsia	Da valutare (Discussione Multidisciplinare). - Storia clinica: TFI, Prec Tx, Profilo biologico iniziale - Dubbio di seconda neoplasia - Fattibilità per sede e paziente	Mandatoria
Caratterizzazione Biologica	Secondo ESCAT Score, 2021: I-A: mandatori* > I-A da valutare dopo Discussione Multidisciplinare (Patologo, Biologo Molecolare, Genetista)	Secondo ESCAT Score, 2021: I-A: mandatori* > I-A da valutare dopo Discussione Multidisciplinare (Patologo, Biologo Molecolare, Genetista)
Diagnostica Imaging	- TC torace-addome-pelvi- - TC encefalo (malattia HER-2+, Triplo negativa, Sintomatica SNC) - Scintigrafia ossea (se indicato) - PET/TC in caso di dubbio diagnostico ai precedenti esami o allergia MDC iodato - RM Encefalo se indicata a completamento - RMN Rachide se indicata a completamento	
DISCUSSIONE GOM		

TFI, intervallo libero dal trattamento; Tx, trattamento

ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

*se disponibile farmaco target

ESCAT è sistema di classificazione delle alterazioni molecolari tumorali in base alle evidenze scientifiche disponibili che supportano il loro valore come target terapeutici. Il livello I-A definisce bersagli terapeutici pronti per l'implementazione nei percorsi diagnostici di routine, sulla base di evidenze scientifiche ottenute da clinical trials prospettici randomizzati.

PDTA CA MAMMARIO METASTATICO: FASE TERAPEUTICA

Malattia oligo-metastatica

Malattia pluri-metastatica

DISCUSSIONE GOM

- Definizione terapia sistemica
- Valutare in casi selezionati approcci locoregionali con intento curativo (**Discussione Multidisciplinare**):
 - Radioterapia (SRT/SBRT/3DCRT/IMRT)
 - Chirurgia Ortopedica
 - Vertebroplastica
 - RF (sede epatica)
 - Chirurgia su sede mammaria
 - Chirurgia su sede MTS
- Da considerare: Numero e Sede MTS, Profilo biologico
- Trattamento sistemico, Rapporto Costo/beneficio, Desiderio Paziente

- Definizione terapia sistemica
- Attivazione Cure Simultanee
- Valutare approcci locoregionali con intento palliativo (**Discussione Multidisciplinare**) per:
 - Localizzazioni ossee sintomatiche e/o rischio di frattura
 - Localizzazioni encefaliche
 - Localizzazioni midollari
 - Localizzazione locoregionale mammaria sintomatica e/o a rischio di complicanze

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. 2021). Nel contesto della stadiazione è importante definire una malattia oligo metastatica vs. malattia pluri-metastatica.
2. Biopsia. L'esecuzione di una biopsia per diagnosi e comprendente la caratterizzazione biologica (ER, PgR, HER2) 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. Per i pazienti potenzialmente candidabili a terapia con inibitori di PARP per la malattia avanzata, se il test genetico per la mutazione di BRCA1/2 non è stato già eseguito, questo può essere prescritto secondo Linee Guida AIOM oltre che dal genetista anche dall'oncologo, qualora le tempistiche per l'accesso alla consulenza genetica non siano consone alle esigenze terapeutiche. Per tutte le pazienti in cui vengano individuate varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche è imprescindibile l'accesso alla consulenza genetica oncologica post-test per la discussione delle relative implicazioni anche per i familiari. L'indicazione al percorso di consulenza genetica oncologica è inoltre da garantirsi laddove la storia personale o familiare sia evocativa di una forma ereditaria di predisposizione per l'eventuale analisi anche degli altri geni noti di predisposizione oncologica.

11.1 CURE SIMULTANEE E PALLIATIVE

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.

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 caregiver; 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.

12. ULTERIORI PERCORSI DI SUPPORTO PER PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO

Durante il percorso della paziente affetta da tumore della mammella, una ottimale gestione dei trattamenti e presa in carico dei suoi bisogni, prevede di poter fare riferimento a percorsi di supporto specifici, come più volte segnalati nei capitoli precedenti.

12.1 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.

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.

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.

12.2 PROBLEMATICHE OSTEOARTICOLARI

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. Le percentuali più alte di perdita di massa ossea si osservano nelle pazienti 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 e aumentato rischio di frattura deve essere considerato dai medici che devono applicare routinariamente le linee guida più recenti (Handforth et al, 2018).

Metodiche di diagnosi

L'osteoporosi viene diagnosticata con la valutazione della densità minerale ossea (BMD) mediante mineralometria ossea 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 l'utilizzo di carte di rischio come la carta FRAX (Kaniset al, 2005) permette di calcolare la probabilità di un frattura maggiore da osteoporosi o della sola frattura dell'anca a 10 anni. Inoltre il professionista che prende in carico la paziente, deve richiedere gli esami di turnover osseo (calcemia, calciuria, fosforemia, 25OHD3, fosfatasi alcalina ossea, Beta-CTx plasmatico, clearance della creatinina) e fare una valutazione anamnestica dei fattori di rischio di frattura del singolo soggetto.

Linee guida, Farmaci utilizzabili e temporizzazione per la prevenzione della perdita di CTIBL

Le diverse tipologie di pazienti e il diverso tipo di trattamento ormonale si associano a rischio fratturativo diverso, ma in tutti i casi si deve avviare precocemente un'adeguata valutazione del rischio ed è indicato un trattamento preventivo a base di farmaci antirassorbitivi, quali bisfosfonati e denosumab.

Infatti, secondo le linee guida nazionali e internazionali, gli aminobisfosfonati ed il denosumab rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della "bone health" nel carcinoma della mammella (CM), in quanto in grado di prevenire la perdita di BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante. Sono stati utilizzati alendronato, risedronato (somministrazione per via orale) e acido zoledronico (5 mg/anno in infusione e.v.). Tuttavia, mancano per tutti i bisfosfonati studi sull'efficacia antifratturativa in questo setting di pazienti. L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata direttamente per denosumab (60 mg somministrati per via sottocutanea ogni 6 mesi) nelle donne in postmenopausa in terapia con inibitori dell'aromatasi, per tutte le fratture cliniche (vertebrali e non vertebrali). Le linee guida della European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2020 (Coleman et al. 2020) raccomandano di iniziare la terapia antirassorbitiva solo in caso di aumentato rischio fratturativo, identificato da: a) T-score lombare o femorale < -2; b) presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio: età > 65 anni, T-score lombare o femorale < -1,5, tabagismo attuale o pregresso, BMI < 24 kg/m², anamnesi familiare positiva per frattura di femore, storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni, terapia steroidea di durata ≥ 6 mesi, prednisone 5 mg/die o equivalenti. Secondo le linee guida AIOM (aggiornato 11/11/2021) e SIOMMMS, il bilancio beneficio/danno appare in favore dell'avvio della terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante alla luce della riduzione significativa del rischio fratturativo a fronte di un profilo di tossicità accettabile (tassi cumulativi modesti di osteonecrosi mandibolare) (AIOM aggiornato 11/11/2021; Bray F, et al. 2018; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2017). Serie generale n. 75 del 30/03/2017) da abbinare sempre a modifiche dello stile di vita e un adeguato apporto di calcio e

vitamina D. Oltre alla terapia farmacologica è importante la raccomandazione di un adeguato stile di vita 1. abolizione del fumo di sigaretta, 2. riduzione dell'introito di alcol, 3. esercizio fisico costante, 4. adeguato apporto di calcio (1200–1500 mg/die) e 5. mantenimento di livelli di vitamina D tra 30 e 40 ng/dl.

Inoltre, è bene attuare in tutte le pazienti un intervento nutrizionale adeguato, con eventuale prescrizione di supplementi di calcio ove l'introito con la dieta non sia ritenuto sufficiente.

Le linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (Linee Guida SIOMMMS Reumatismo 2016) e della Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM (Linee guida Neoplasie della Mammella aggiornato 11/11/2021) suggeriscono di proseguire la terapia antiassorbitiva almeno per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante. Al termine della quale può essere indicata o meno la prosecuzione di un trattamento antiassorbitivo in base al rischio fratturativo. In caso di terapia con denosumab se ne consiglia la sospensione almeno sei mesi dopo l'interruzione della terapia ormonale adiuvante; ma le pazienti ad alto rischio dovrebbero continuare il denosumab fino a 10 anni o passare a un trattamento alternativo per la salute dell'osso. Per le pazienti a basso rischio, invece, alla sospensione del denosumab devono essere prescritti i bisfosfonati, per prevenire o ridurre l'aumento del turnover osseo e il rischio di fratture vertebrali multiple.

Quando infine la paziente in terapia a protezione della massa ossea cesserà il trattamento con IA o comunque con terapie di blocco ormonale, potrà essere reinserita 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.

Inoltre, nel corso di trattamenti con antiassorbitivi è raccomandata una buona igiene orale e una adeguata protezione antibiotica ove si attuino interventi chirurgici che coinvolgano l'osso mandibolare e/o mascellare.

In Italia, la Nota 79 (determina 362/2022 GU 201 del 29/08/2022 aggiornata il 19/01/2023) autorizza l'utilizzo di tre aminobisfosfonati (alendronato, risedronato e zoledronato) e di denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne ad alto rischio perché in blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario. Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN con questa indicazione.

12.3 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. Un aspetto particolarmente rilevante nella paziente affetta da tumore della mammella riveste il trattamento della Sindrome Vasomotoria e dall'atrofia vaginale.

L'approccio della sintomatologia neurovegetativa vasomotoria nella paziente con pregresso Carcinoma mammario si avvale in modo significativo della Medicina Integrata. Dati di efficacia e sicurezza sono prevalentemente relativi all'impiego di un fitoterapico, l'Estratto isopropanolico di Cimicifuga racemosa e, con dati di entità molto minore, di Estratto purificato di Polline, oltre a Agopuntura e Omeopatia. Recentemente è stato introdotto l'impiego di Acido Gamma aminobutirrico per la riduzione della sintomatologia vasomotoria e i disturbi del sonno. Vengono inoltre impiegate molecole della classe SSRI e SNRI con effetto globale anche sul tono dell'umore, con scelta in relazione alla terapia in atto (controindicazione Paroxetina- Tamoxifene per inibizione del citocromo P450).

Relativamente al trattamento dei disturbi della sfera genitourinaria e sessuale (in particolare secchezza vaginale, dispareunia, cistiti recidivanti) le linee guida North American Menopause Society, Società Italiana Menopausa, Società Italiana Ginecologia della Terza Età indicano l'impiego di lubrificanti, emollienti, acido ialuronico, colostro, vitamina A, E, ospemifene per os (dopo il completamento della terapia adiuvante), laser terapia. In assenza di dati di sicurezza da trials clinici adeguati la terapia ormonale locale resta una possibilità di utilizzo in assenza di risposta agli altri trattamenti, dopo adeguato counseling ginecologo-oncologo-paziente.

In termini di QdV e di sequele a breve, medio e lungo termine legate alla carenza estrogenica le stesse Linee guida sottolineano l'importanza di un inquadramento precoce del rischio metabolico, cardiovascolare e osseo in queste pazienti.

12.4 PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Come suggerito nelle ultime LG AIOM 2021, una consulenza pre-trattamento per la preservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le donne in età fertile affette da carcinoma della mammella. Le tecniche che possono ridurre questo rischio sono: la crioconservazione di gameti e tessuto, la trasposizione ovarica, la riduzione farmacologica della tossicità gonadica, le tecniche radianti a modulazione di intensità e schermature personalizzate, la soppressione ovarica con LHRH analoghi.

Una corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre tale effetto andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e prima dell'inizio dei trattamenti. Il counseling richiede un approccio multidisciplinare con una comunicazione efficace tra chi ha in carico la paziente e il medico che si occupa di Riproduzione Umana.

Con Delibera n. 809 del 4 agosto 2015, successivamente integrata con la Delibera 1121 del 10 ottobre 2022 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 e delle altre patologie deliberate. L'Allegato A alla DGR 809/2015 reca le indicazioni inerenti alle tecniche, i relativi protocolli di esecuzione delle metodiche ed i criteri di inclusione ed esclusione, (donne con età >40aa), 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 nelle 3 Aree Vaste.

Con la Delibera 1121 del 10 ottobre 2022 la Regione Toscana ha previsto per le pazienti che abbiamo crioconservato i propri ovociti in quanto affette da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia, di poter effettuare prestazioni di fecondazione assistita omologa in deroga a quanto previsto dalla DGR n.1197/2019 fino a 46 anni, ovvero 45 anni 11 mesi e 31 giorni previa consulenza oncologica.

In linea con L.40/2004 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.

CRIOCONSERVAZIONE OVOCITARIA

Dal gennaio 2013 la crioconservazione di gameti femminili non è più considerata una tecnica sperimentale e rappresenta il gold standard; è un'importante strategia di preservazione della fertilità

anche per quelle giovani donne che non hanno ancora previsto la ricerca di una gravidanza. La metodica prevede due fasi cliniche e una fase di laboratorio:

1) Induzione della crescita follicolare multipla che consta di un trattamento farmacologico (fiale s.c.) con gonadotropine e dopo alcuni giorni è associato un secondo farmaco LHRH analogo antagonista (fiale s. c.) per evitare l'ovulazione spontanea precoce. La durata della stimolazione può variare da 9 a 15 giorni e viene "monitorata" con ecografie transvaginali seriate (ogni 2-3 giorni) e con dosaggi seriati di 17-beta estradiolo per stabilire il momento opportuno per indurre l'ovulazione con la somministrazione di LHRH agonista. Il prelievo ovocitario eco-guidato transvaginale avviene a 36-38 ore di distanza.

Attualmente sono stati proposti "protocolli terapeutici di emergenza" che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa; inoltre per le donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando, in associazione alle gonadotropine, il letrozolo, per ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni.

2) Prelievo transvaginale eco guidato di ovociti: è una procedura mini invasiva della durata di circa 10 minuti eseguita in sedoanalgesia. Le complicanze sono rare, legate a piccoli sanguinamenti vaginali mentre la sindrome di iperstimolazione ovarica (OHSS) è infrequente.

3) Crioconservazione degli ovociti L'embriologo valuta e seleziona gli ovociti prelevati e procede alla vitrificazione di quelli maturi (MII) che possono essere crioconservati per anni. Le percentuali di sopravvivenza ovocitaria allo scongelamento sono alte (>85%) e i risultati della PMA successiva analoghe a quelle delle coppie infertili. I dati disponibili indicano che le donne con carcinoma mammario sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non hanno un peggioramento della prognosi

Accesso al programma di Preservazione della Fertilità

- 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.
- 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.

Si concorda, con il clinico inviante, la fattibilità in relazione ai tempi d'inizio del programma terapeutico definito per la malattia.

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

Come riportato nelle ultime LG AIOM Preservazione della Fertilità nei Pazienti Oncologici (2021), la crioconservazione di tessuto ovarico può essere presa in considerazione nelle pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione di ovociti. Rappresenta l'unica tecnica di crioconservazione applicabile nelle pazienti prepuberi.

Nelle donne adulte questa tecnica deve essere proposta nei casi in cui non sia possibile ricorrere alla stimolazione per crioconservazione di ovociti. La crioconservazione di tessuto ovarico necessita di due interventi chirurgici quale la laparoscopia per il prelievo di frammenti di corticale ovarica e successivamente un secondo per il reimpianto ; si è dimostrata efficace per preservare sia la funzione riproduttiva

va che l'attività steroidogenica. La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene nel 90-100% dei casi, ma la sua durata è ancora limitata (circa 5 anni). Il successo della criopreservazione del tessuto ovarico in donne con età superiore ai 35-38 aa è incerto per il ridotto numero di follicoli primordiali residui. Un'altra limitazione all'applicazione di questa tecnica è rappresentata dai casi di tumori con elevato rischio di metastasi ovariche.

12.5 MEDICINA INTEGRATA PER IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

Con il decreto n. 19664 del 11/11/2021 la Regione Toscana ha approvato il PDTA "Medicina integrata per i malati oncologici".

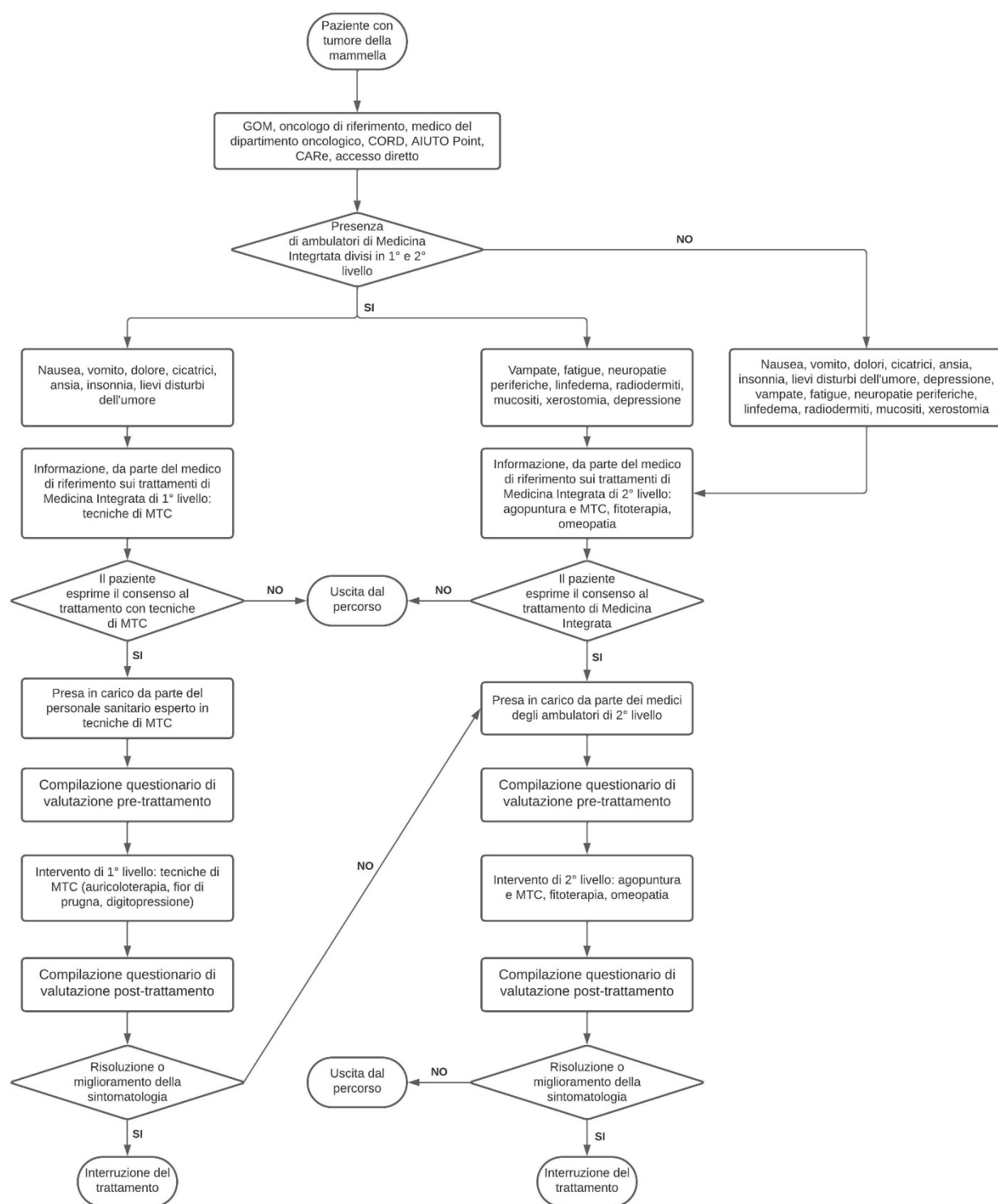
In via generale gli ambiti di utilizzo delle medicine complementari (agopuntura, fitoterapia, omeopatia) in oncologia riguardano:

- il trattamento pre-, intra- e post-operatorio del dolore in particolare della spalla, del torace del linfedema e delle aderenze cicatriziali, della nausea e del vomito;
- il trattamento degli effetti collaterali dei farmaci antineoplastici come chemioterapici, biologici, immunoterapici ed endocrinoterapia: nausea e vomito, astenia/fatigue, neuropatie periferiche, dolori da inibitori dell'aromatasi e sintomi da deprivazione estrogenica, come ad esempio le vampate;
- il trattamento degli effetti collaterali della radioterapia (mucosite, xerostomia, radiodermite, disfagia);
- il trattamento dei disturbi d'ansia, del tono dell'umore e del sonno nelle varie fasi di malattia;
- il miglioramento complessivo della qualità di vita del paziente oncologico.

Il modello organizzativo prevede:

- per fitoterapia e omeopatia trattamento dei sintomi già indicati da parte del medico esperto nelle suddette discipline mediche;
- per agopuntura e MTC interventi di I livello con tecniche di MTC realizzati, previa indicazione del medico responsabile del percorso assistenziale, da personale infermieristico o di altro profilo sanitario (fisioterapisti, massofisioterapisti), opportunamente formato per il trattamento di nausea, vomito, dolore, cicatrici, insonnia, ansia, lievi disturbi dell'umore e per il miglioramento della qualità della vita e interventi di II livello per gli altri sintomi e i casi resistenti ai trattamenti di I livello, come specificato nella flow-chart successiva.

Schema di percorso di medicina integrata in oncologia.



13. INDICATORI DI QUALITÀ

Per il monitoraggio e valutazione del PDTA sono stati individuati, in maniera collegiale, gli indicatori di percorso utili a verificare sistematicamente la capacità di raggiungimento degli obiettivi clinico-organizzativi preposti, in particolare con riferimento alla presa in carico dei pazienti, tempestività e accesso alle cure.

La selezione degli indicatori è stata guidata da una disamina delle misure già presenti in ambito nazionale (Programma Nazionale Esiti, Nuovo Sistema di Garanzia) e locale (Sistema di valutazione delle performance della regione Toscana), aggiornate con le indicazioni scientifiche più recenti, e ha considerato derimente la misurabilità degli stessi tramite flussi informativi sanitari regionali. Di fatto, la scelta di selezionare indicatori di performance misurabili attraverso i flussi correnti è funzionale a mettere il sistema nella condizione di implementare gli indicatori con un monitoraggio tempestivo e quindi rendere “azionabili” gli indicatori stessi consentendo di indirizzare la programmazione e il governo dei servizi.

Gli indicatori riguardano l'intero percorso includendo misure sul programma di screening al seno, sui servizi di diagnosi, sui trattamenti (chirurgia, terapia medica e radioterapia) e la gestione del follow-up. Come evidenziato dalla tabella, per ciascun indicatore è stato definito la macro-fase del percorso clinico-organizzativo, il significato, il riferimento scientifico, lo standard di riferimento e il valore obiettivo posto per il PDTA. Non tutti gli indicatori hanno un obiettivo, alcuni sono indicatori di osservazione utili a fornire dettagli e indicazioni ma su cui non è prevista una valutazione.

Macro fase del percorso clinico-organizzativo	NOME INDICATORE	RIFERIMENTI SCIENTIFICI	TIPO DATO	Standard riferimento / standard desiderabile	Standard per PDTA Regione Toscana
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Copertura per invito (estensione degli inviti) (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	≥ 95%	≥ 95%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Adesione (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	≥ 60% LOM / ≥ 80% TOS	> 60%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Proporzione di tumori in stadio II rilevati dai programmi di screening per il tumore della mammella (cancro screen-detected) ai round successivi a quello di prevalenza	NSG P16C	Rilevazione regionale	--	≤ 25% per gli esami successivi e stadi ignoti ≤ 10%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Proporzione di persone che hanno effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, per mammella	NSG P15CB	Rilevazione regionale	--	50% accettabile; 65% desiderabile
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Percentuale richiamo ad approfondimenti (%) primi esami	ONS GISMA	Rilevazione regionale	< 7	< 7
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Percentuale richiamo ad approfondimenti (%) esami successivi	ONS GISMA	Rilevazione regionale	< 5	< 5
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Tasso identificazione tumori (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	--	Rapporto prevalenza/incidenza agli esami successivi: accettabile: 1,5x Incidenza Attesa; desiderabile > 1,5 x Incidenza Attesa
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Tasso identificazione tumori invasivi ≤ 10 mm (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	--	osservazione
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Percentuale trattamento conservativo nei tumori invasivi ≤ 2 cm (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	> 85%	> 85%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Invio dell'esito per i casi negativi entro 21 giorni dall'esecuzione della mammografia (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	> 90%	> 90%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Approfondimento entro 28 giorni dall'esecuzione della mammografia (%)	ONS GISMA	Rilevazione regionale	> 90%	> 90%
SCREENING	SCREENING MAMMOGRAFICO Intervento entro 60 giorni dall'esecuzione della mammografia (%)	ONS GISMA; NSG PDTA06.1	Rilevazione regionale	--	osservazione
DIAGNOSI	Percentuale di pazienti sottoposti a valutazione multidisciplinare senologica effettuata sui casi incidenti della Breast Unit		Flussi amministrativi	100%	95%
DIAGNOSI	Proporzione di pazienti con RMN pre intervento	Linee guida AIOM	Flussi amministrativi	< 30%	osservazione
DIAGNOSI	Percentuale di pazienti con mammografia di contrasto pre trattamento		Flussi amministrativi	--	osservazione

CHIRURGIA	Quota di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 150 (10% tolleranza) interventi annui	NSG H02Z e PNE	Flussi amministrativi	100%	100%
CHIRURGIA	Interventi per tumore maligno alla mammella eseguiti da operatori con volume di attività superiore o uguale ai 50 interventi annui	PNE	Flussi amministrativi	--	osservazione
CHIRURGIA	Prestazioni erogate nel rispetto dei tempi massimi di attesa per Classe di priorità A per interventi chirurgici per tumore alla mammella	Ministero Salute PNGLA 2019-2021	Flussi amministrativi	>= 90%	>= 90%
CHIRURGIA	Ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice	PNE	Flussi amministrativi	>= 70% LOM e VEN	osservazione
CHIRURGIA	Percentuale di interventi conservativi o nipple/skin sparing sugli interventi per tumore maligno della mammella	Letteratura	Flussi amministrativi	>= 80%	>= 80%
CHIRURGIA	Percentuale di donne che eseguono l'asportazione del linfonodo sentinella contestualmente al ricovero per tumore alla mammella	Letteratura	Flussi amministrativi	>= 75%	> 75%
CHIRURGIA	Nuovi interventi di resezione a 120 giorni dall'intervento conservativo	PNE	Flussi amministrativi	< 10%LOM / <= 5% TOS E PNE	<= 5%
CHIRURGIA	Nuovi interventi di resezione a 90 giorni dall'intervento conservativo	PNE	Flussi amministrativi	< 10%	< 10%
TERAPIA MEDICA	Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio terapia medica adiuvante <= 8 settimane	Letteratura	Flussi amministrativi	80%	80%
TERAPIA MEDICA	Proporzione percentuale di nuovi casi operati per tumore infiltrante della mammella sottoposti a chirurgia radicale e/o conservativa, che ha effettuato una terapia medica nei 45 gg successivi l'intervento, escluse le pz. con terapia medica neoadiuvante e radioterapia esclusiva	NSG PDTA06.2	Flussi amministrativi	--	osservazione
TERAPIA MEDICA	Somministrazione entro 60 giorni da intervento chirurgico per tumore mammario di chemioterapia adiuvante	Letteratura	Flussi amministrativi	--	80%
RADIOTERAPIA	Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 6 mesi dalla chirurgia conservativa o demolitiva o terapia ormonale	Linee guida AIRO	Flussi amministrativi	>= 90%	
RADIOTERAPIA	Proporzione di trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine chemioterapia in pz. trattate con ch. conservativa o demolitiva e chemioterapia	Linee guida AIRO	Flussi amministrativi	>= 90%	
RADIOTERAPIA	Proporzione di trattamento radioterapico entro 4 mesi dalla fine chemioterapia in pz. trattate con ch.	Linee guida AIRO	Flussi amministrativi	>= 90%	

	conservativa o demolitiva in assenza di terapia adiuvante				
RADIOTERAPIA	Percentuale di pazienti sottoposte a RT dopo chirurgia conservativa (infiltrante e DCIS) (carcinoma duttale in situ)		Flussi amministrativi	>= 90%	
FOLLOW UP	Percentuale di donne con follow up mammografico tra 6 e 18 mesi dall'intervento per tumore alla mammella	NSG PDTA06.4 modificato nell'intervallo 0-18 mesi	Flussi amministrativi	>= 90%	>= 90%
FOLLOW UP	Percentuale di donne con almeno due visite ambulatoriali di controllo a 18 mesi dall'intervento per tumore maligno alla mammella	Linee guida AIOM	Flussi amministrativi	--	osservazione
FOLLOW UP	Proporzione di pazienti con dosaggio per la ricerca di bio marker tumorali nell'anno successivo all'intervento	Linee guida AIOM	Flussi amministrativi	<= 20%	osservazione

Legenda acronimi contenuti nella tabella:

ONS Osservatorio Nazionale Screening

GISMA Gruppo Italiano screening mammografico

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

NSG Nuovo Sistema di Garanzia

PNE Piano Nazionale Esiti

AIRO Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica

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'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)

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

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

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

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

Raccomandazioni GIPaM-SIAPEC 2015

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

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

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

FOCUS ON SENONETWORK – Trattamento dopo chemioterapia primaria o neoadjuvant chemotherapy (NAC) – aggiornamento 2020

Linee Guida AIOM Preservazione Della Fertilità Nei Pazienti Oncologici Edizione 2021

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) su "Neoplasie della mammella", 2021

AIOM-AIRTUM-SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2021. <http://www.registri-tumori.it/cms/>

Associazione Italiana di Oncologia Medica, Addendum Linee Guida Carcinoma Mammario in Stadio Precoce – 23.02.2023

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) su "Assistenza psicosociale dei malati oncologici", 2023

Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) "Carcinoma mammario avanzato", 2023

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

Decreto MEF/2011 – Dematerializzazione della ricetta medica cartacea

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

DGR n. 32/2019 - Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per le neoplasie dell'età adulta nell'ambito della rete oncologica regionale. Disciplina

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. 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.

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

Decreto n. 19664/2021- Rete oncologica regionale. Approvazione Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale Medicina integrata per i malati oncologici.

Decreto Ministero della Salute del 18 maggio 2021 “Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce”.

Delibera Regione Toscana n. 877/2021 “Modalità e requisiti per l’accesso ai test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce - sostituzione allegato A DGR 1432/2020”.

Nota 79 (determina 362/2022 GU 201 del 29-08-2022 aggiornata il 19.1.2023)

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

Allison KH, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020

Biganzoli L, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2017

Biganzoli L, et al. The requirements of a specialist breast centre. Breast. 2020

Bray F, et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018

Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2019

Cataliotti L, et al. EUSOMA. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. Eur J Cancer. 2007

Coleman R, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020

Condorelli R, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol. 2019

Delay E, et al. Indications and Controversies in Lipofilling for Partial Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2018

Escandón JM, et al. Breast reconstruction using the Latissimus Dorsi Flap and Immediate Fat Transfer (LIFT): A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022

Frey JD, et al. Implant-Based Breast Reconstruction: Hot Topics, Controversies, and New Directions. Plast Reconstr Surg. 2019

Fusco N, et al. Pathological examination of breast cancer samples before and after neoadjuvant therapy: recommendations from the Italian Group for the Study of Breast Pathology - Italian Society of Pathology (GIPaM-SIAPeC). Pathologica. 2022

Galimberti V, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013

Gennari A, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021

Graziano FD, et al. Prepectoral Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2023

Hadji P, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol 2017

Kaplan J, et al. Prepectoral Breast Reconstruction. Semin Plast Surg. 2019

Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA 2017

Lyman GH, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017

Margenthaler JA, et al. The Landmark Series: Breast Conservation Trials (including oncoplastic breast surgery). Ann Surg Oncol. 2021

Montagna G, et al. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2020

Murphy D, et al. Immediate Breast Cancer Reconstruction with or without Dermal Matrix or Synthetic Mesh Support: A Review and Network Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2023

Nahabedian MY, Patel K. Autologous flap breast reconstruction: Surgical algorithm and patient selection. J Surg Oncol. 2016

Nanda A, et al. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021

Nielsen TO, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021

Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2017

Perry N, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol. 2008

Salibian AA, et al. Oncoplastic breast reconstruction: Principles, current techniques, and future directions. J Surg Oncol. 2022

Sbitany H. Breast Reconstruction. Surg Clin North Am. 2018

Weber WP, et al Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2018

Weber WP, et al. Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery. Oncoplastic Breast Consortium. Lancet Oncol. 2020

Weber WP, et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. Breast. 2022

Weinzierl A, et al. Harder Implant-Based Breast Reconstruction after Mastectomy, from the Subpectoral to the Prepectoral Approach: An Evidence-Based Change of Mind? Y. J Clin Med. 2022

Wolff AC, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. J Clin Oncol. 2023